

Veränderungen der Durchblutung,
des Gefäßsystems und
der Ausscheidungsfunktion von Hundenieren
nach Normothermer und
Hypothermer Ischämie

Karl Richard Wirth

1976

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Schmiedt

VERÄNDERUNGEN DER DURCHBLUTUNG, DES
GEFÄßSYSTEMS UND DER AUSSCHIEDUNGS-
FUNKTION VON HUNDENIEREN NACH NORMO-
THERMER UND HYPOTHERMER ISCHÄMIE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Richard Wirth
aus Allersberg

München

1975

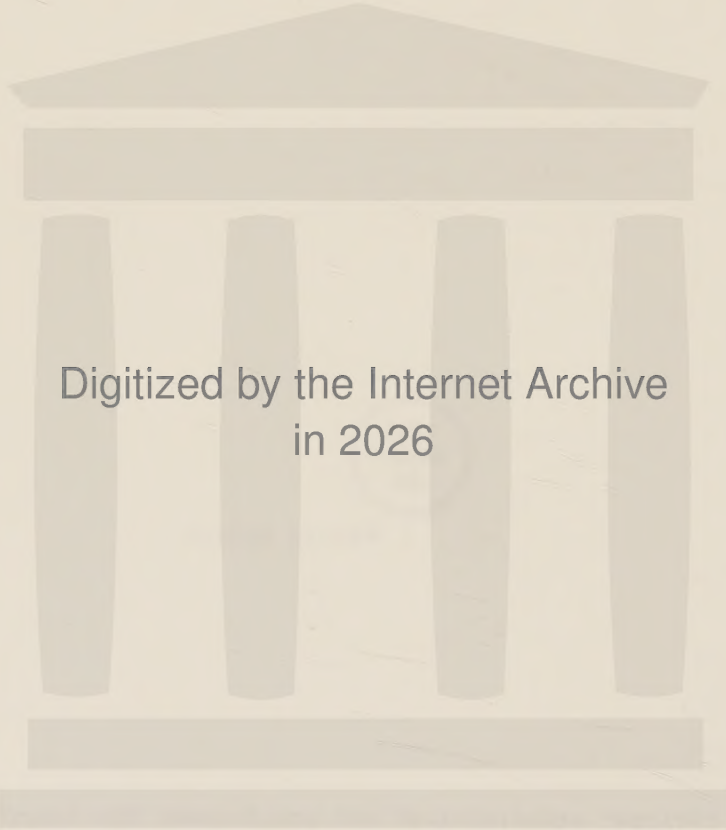


Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Schmiedt
 2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. F. Eisenberger
- Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 1. 1976

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0032

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. LITERATURÜBERSICHT	2
I. Möglichkeiten der Organkühlung	2
II. Nierendurchblutungsmessung mittels Edelgas-Auswaschtechnik	3
III. Durchblutung und Pathogenese bei akutem Nierenversagen	5
C. METHODIK	14
I. Operatives Vorgehen	14
II. Untersuchungsmethoden	17
1. Durchblutungsmessung	17
2. Angiographische Technik	22
3. Kamera-Funktionsszintigraphie mit ^{131}J -Hippuran	23
4. Histologische Untersuchung	23
5. Postmortale Nierenvergrößerungs- angiographie	23
6. Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmung	24
D. ERGEBNISSE	26
I. Durchblutungsmessung mit $^{133}\text{Xenon}$	26
1. präoperativ	26
2. nach zweistündiger normothermer Ischämie	26
3. nach zweistündiger hypothermer Ischämie	30
4. nach normo- bzw. hypothermer Ischämie von Einzelnieren	33

	Seite
II. Auswertung der Angiogramme	36
1. präoperativ	36
2. zwei Stunden nach normothermer Ischämie	37
3. zwei Stunden nach hypothermer Ischämie	39
4. 24 Stunden nach normothermer Ischämie	39
5. Postmortale Angiogramme, 24 Stunden nach normothermer Ischämie	41
6. 24 Stunden nach hypothermer Ischämie	41
III. Kamera-Funktionsszintigraphische Befunde	43
IV. Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmungen	48
V. Histologische Befunde	52
E. DISKUSSION	54
I. Aufgabenstellung	54
II. Wertung der operativen Technik und der angewandten Untersuchungsmethoden	54
III. Diskussion der Ergebnisse	56
IV. Die klinische Bedeutung des protektiven Effektes der Hypothermie für die Nieren- chirurgie	68
V. Problematik der postoperativen Durch- blutungseinschränkung	68
F. ZUSAMMENFASSUNG	69
G. LITERATURVERZEICHNIS	71

A. EINLEITUNG

Die organerhaltende Chirurgie maligner Nierentumoren oder einer komplizierten Nephrolithiasis war bis vor kurzem sehr begrenzt. Ein länger dauernder operativer Eingriff am Nierenparenchym- oder im Nierenhohlssystem erfordert die Unterbrechung der renalen Blutversorgung für die Dauer der Operation, um bei absoluter Blutleere, und damit bei guter Sicht, die Geschwulst oder die Steine entfernen zu können (24).

Zahlreiche Arbeiten haben sich mit der Ischämietoleranz der Nieren verschiedenster Säugetierarten unter normothermen und hypothermen Bedingungen befaßt. Eine Durchsicht der uns zugänglichen Literatur zeigt jedoch, daß es noch wenig genaue Angaben über die Ischämietoleranz der menschlichen Niere gibt. Eine von Wickham (72) aus verschiedenen tierexperimentellen Arbeiten zusammengestellte Zeitskala besagt, daß bereits nach 10 Minuten eine reversible Einschränkung der Nierenfunktion messbar ist. Nach 30 Minuten normothermer Ischämie treten bereits morphologisch faßbare Schäden am Epithel der proximalen Tubuli auf. Zweistündige Ischämie schließlich führt zu einem kompletten Funktionsausfall.

Seit 1950 wurde mit wachsendem Interesse versucht, den stoffwechselsenkenden Effekt der Hypothermie bei nierenerhaltenden Operationen zu nützen. Nach Untersuchungen von Levy (43) an isoliert durchströmten Hundenieren sinkt der Sauerstoffverbrauch der Einzelzelle bei einer Abkühlung auf $18 - 20^{\circ} \text{C}$ auf 18 % des normalen Sauerstoffbedarfes.

Ähnliche Erfahrungen über den funktionserhaltenden Effekt der Hypothermie konnten schon vor einem

guten Jahrzehnt bei der Transplantation von Leichennieren gewonnen werden. So berichteten damals Edel und Pichlmaier (22): "Unsere bisherigen Erfahrungen bestätigen die Annahme, daß der limitierende Faktor für die unmittelbare postoperative Funktion des Transplantats die Dauer der warmen Ischämiezeit ist, während selbst nach mehrstündiger Kreislaufunterbrechung unter hypothermen Bedingungen die Niere ihre Ausscheidungsfunktion sofort wieder aufnehmen kann, wie es ein Fall mit mehr als sechsstündiger kalter Ischämiezeit zeigt."

Mit verbesserter Kühltechnik konnten in den letzten Jahren menschliche Leichennieren bereits 30 Stunden und mehr so konserviert werden, daß sie nach der Implantation sofort ihre Funktion wieder aufnahmen (7).

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Möglichkeiten der Organkühlung

Der protektive Effekt der Hypothermie wurde in bisherigen experimentellen Untersuchungen auf zwei verschiedenen Wegen erreicht: Der Oberflächenkühlung (8, 16, 37, 60, 64, 73) und der intravasalen Perfusionskühlung (18, 23 - 25, 34, 43). Erstere wurde bereits in der operativen Urologie, letztere lediglich in der Transplantationschirurgie angewandt. Die Nachteile der ausschließlichen Oberflächenkühlung sind eine aufwendige und im Operationsfeld störende Kühlapparatur und eine langsame und inhomogene Abkühlung mit der Gefahr von kältebedingten Rindennekrosen.

Als Alternativlösung hierzu wurde von Eisenberger und Mitarbeitern (24) eine Methode der intravasalen in situ-Perfusion ohne direkte Funktion der Nieren-

gefäße, kombiniert mit einfach durchführbarer Oberflächenkühlung, entwickelt. Die selbe Gruppe hat die Operationstechnik auch tierexperimentell geprüft (23): Es wurde prä- und postoperativ die Serumkreatinin- und Serumharnstoffkonzentration gemessen, und nach Bestimmung der Serum- und Urinosmolarität wurde der Urinplasmaquotient berechnet. Weiterhin testeten die Untersucher die Funktion der Nieren nuklearmedizinisch, indem sie sowohl die glomeruläre Filtrationsrate mit ^{169}Yb -EDTA und den effektiven Nierenplasmastrom mit ^{131}J -Hippuran bestimmten als auch eine Funktionsszintigraphie mit ^{131}J -Hippuran durchführten. In einer Kontrollgruppe von einstündig normothermer Ischämie zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur (72) eine zwar reversible, jedoch bis zum 8. postoperativen Tag anhaltende, hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion und verbunden damit eine Erhöhung der Retentionswerte. Ganz im Gegensatz dazu schränkte eine einstündige hypotherme in situ-Perfusion selbst unmittelbar nach dem operativen Eingriff die Nierenfunktion nur geringgradig ein. Sogar bei zweistündiger hypothermer Ischämie wurden bereits am 1. postoperativen Tag die präoperativen Ausgangswerte wieder erreicht (Abb. 1).

II. Nierendurchblutungsmessung

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns zum Ziel gesetzt, das Verhalten des renalen Gefäßsystems nach normothermer und hypothermer Ischämie zu untersuchen. Zur Messung der renalen Durchblutung und Durchblutungsverteilung benutzen wir eine Methode, die erstmalig von Thorburn und Mitarbeitern (65) 1963 beschrieben wurde, unterdessen aber schon von verschiedenen Autoren auf ihre Wertigkeit hin überprüft und zur Anwendung gebracht wurde (10, 14, 15, 35, 41, 56, 57, 69). Thorburn und Mitarbeiter inji-

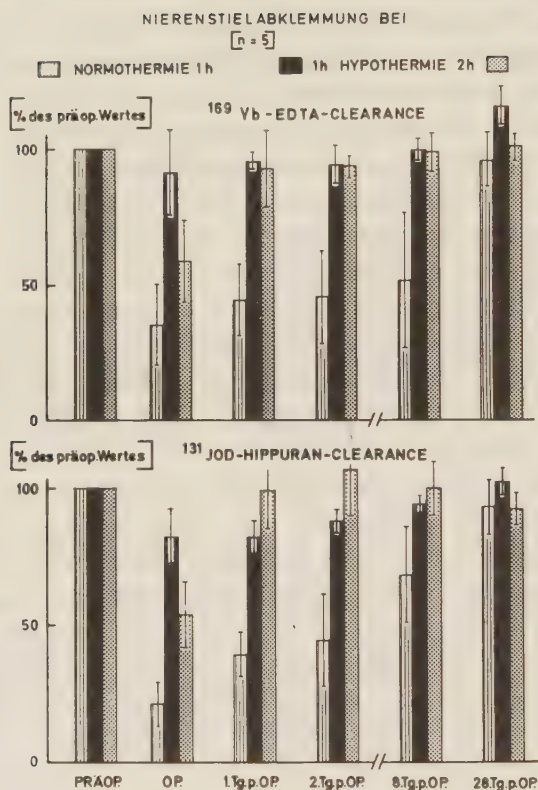


Abb. 1. Prozentuale Änderung der glomerulären Filtrationsrate (^{169}Yb -EDTA) und des effektiven Nierenplasmastroms (^{131}J -Hippuran) im postoperativen Verlauf. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler des Mittelwertes. (F. Eisenberger et al., (23))

zierten in die Arteria renalis einen Bolus des radioaktiven Edelgases $^{85}\text{Krypton}$. Sie berichteten, daß die Gasauswaschkurve aus den Nierenbezirken eine charakteristische Drei- bzw. Vier-Komponenten-Kurve darstelle. Durch Autoradiographie und mit Hilfe der Kamarsequenzszintigraphie gelang eine morphologische Zuordnung der Kompartimente I und II zur Nierenrinde bzw. zur Rinden-Mark-Zone (10, 14, 56, 57, 65). Der anatomische Bezug zu Kompartiment III und IV wird unterschiedlich beurteilt (41, 56, 57, 65).

Rosen und Mitarbeiter (57) verwandten anstelle von ^{85}Kr $^{133}\text{Xenon}$. Wegen seiner charakteristischen und schnellen Ausscheidung und einer extrem niedrigen Strahlenbelastung eignet es sich hervorragend für die Anwendung am Menschen.

Die Edelgas-Auswasch-Technik fand bisher bereits Verwendung als Durchblutungsmeßmethode zur Beobachtung von Abstoßreaktionen in Nierentransplantaten.

Rosen, Hollenberg und Mitarbeiter (35, 56, 57) beschrieben an homotransplantierten Nieren, daß zwischen Kreatininclearance und prozentualem corticalem Blutfluß eine Korrelation bestünde. Vollständige Anurie war verbunden mit dem Fehlen des I. Kompartiments oder wenigstens einer sehr deutlichen Abnahme desselben. Eine gleichfalls durchgeführte Autoradiographie zeigte eine korrelierende Reduktion der vom I. Kompartiment durchbluteten Nierenregion.

Diese tierexperimentellen Befunde wurden von Rosen und andern auch an menschlichen Transplantatnieren bestätigt.

III. Durchblutung und Pathogenese bei akuten Nierenversagen

In weiteren, sich anschließenden Untersuchungen konnten

Hollenberg et al. (35) nachweisen, daß die bevorzugte Verminderung des corticalen Blutflusses vielen verschiedenen Arten akuten Nierenversagens gemeinsam ist. Da der pathophysiologische Mechanismus des akuten Nierenversagens noch sehr im Dunkeln lag, lenkte dies das allgemeine Interesse darauf, welche Rolle die intrarenale Umverteilung des totalen renalen Blutflusses hierbei spielt, und durch welchen Mechanismus diese Umverteilung zustande kommt. Durch vielerlei Substanzen und Versuchstechniken, von denen man wußte, daß sie am Menschen ein Nierenversagen verursachen können, wurde nun im tierexperimentellen Ansatz eine ähnliche Situation zu erreichen versucht. Untersuchungen an Hunden, bei denen nur eine Niere durch intraarterielle Injektion von Noradrenalin für wenigstens 7 Tage in den Zustand des akuten Nierenversagens übergeführt werden konnte, lassen ebenfalls eine funktionelle Pathogenese im Bereich der Gefäßregulation beschränkt auf die behandelte Niere vermuten; denn die Gefäße waren postmortal histologisch und angiographisch völlig normal (38). In gleichem Sinne konnten eine ganze Reihe weiterer Untersucher (17, 36, 74) nachweisen, daß sich die morphologische Schädigung einer durch einen Kreislaufschock in ihrer Funktion gestörten Niere auf einige wenige, manchmal erst unter dem Elektronenmikroskop sichtbar werdende Tubuluszellnekrosen beschränkt. Tubuläre Obstruktion und interstitielles Ödem sind wenig ausgeprägt.

Andererseits finden sich bei der Injektion von Substanzen, die auf toxischem Wege ein Nierenversagen herbeiführen, ausgedehnte tubuläre Nekrosen verbunden mit Tubulusobstruktion und interstitiellem Ödem (26, 30, 50). Daraus muß wohl geschlossen werden, daß es sich um voneinander abweichende pathophysiologische Vorgänge handelt (52).

Es muß unterschieden werden zwischen der "Niere im Schock" und der "Schockniere". Während eines Kreislaufschocks kommt es druckpassiv infolge arterieller Hypotonie und regulativ infolge sympathisch noradrenergisch vermittelter Arteriolenkonstriktion zu einer kritischen Senkung des effektiven glomerulären Filtrationsdrucks, was im Extremfall zum sofortigen Sistieren der Primärharnbildung führen kann. Es handelt sich hierbei um den an sich recht sinnvollen Mechanismus der Kreislaufzentralisation zum Ausgleich eines absoluten oder relativen Volumenmangels. Man spricht von der "Niere im Schock". Bei rechtzeitiger und ausreichender Volumenssubstitution läßt sich oft ein genügend hoher effektiver Filtrationsdruck erzeugen, und die Niere nimmt ihre Funktion sofort wieder auf.

Von einer "Schockniere" jedoch sprechen wir dann, wenn sich im Anschluß an ein Schockereignis eine Oligo-anurie entwickelt. Diese kann sich sofort, nach Stunden, gelegentlich aber auch erst nach Tagen einstellen (21, 42, 52). Diese oligo-anurische Phase dauert bis zu 3 Wochen und führt zwangsläufig zur Urämie.

Trotz intensivster Bemühungen ist es bis heute nicht gelungen, den Pathomechanismus dieser Störung im einzelnen zu klären.

Leber und Schütterle (42) sind der Meinung, daß es sich hierbei um die morphologische und funktionelle Schädigung der Niere als Folge einer Ischämie des Organs im Verlaufe des Kreislaufschocks handelt. In Abhängigkeit von der Dauer der Ischämie kommt es zu einer Abnahme des energetischen Potentials der Niere (66); dies wiederum hat eine verminderte Natriumrückresorption zur Folge, da nach den Unter-

suchungen von Kramer und Deetjen (40) oberhalb eines bestimmten Basalumsatzes der Sauerstoffverbrauch der Niere in linearer Beziehung zur Resorptionsarbeit - d.h. vor allem die aktive Natriumresorption durch tubuläre Natriumpumpen - steht.

Eine eingeschränkte Rückresorption bringt den Abbau des Mark-Rinden-Konzentrationsgradienten und damit ein Ansteigen der fröhdistalen Natriumkonzentration bis hin zur Isotonie mit sich.

Beide Autoren glauben nun, daß ein intrarenaler Rückkopplungsmechanismus, dessen morphologisches Substrat im juxtaglomerulären Apparat gegeben ist, und der als autoregulativer Faktor der Nierendurchblutung bekannt ist, die Hemmung der glomerulären Filtration einleitet. Thureau und Schnermann konnten im Jahre 1965 (67) durch Mikroinfusionsversuche am Einzelnephron nachweisen, daß eine Erhöhung der Natriumkonzentration in diesem Bereich je nach Ausmaß eine sofortige Verminderung oder gar ein Sistieren der Ultrafiltration im zugehörigen Glomerulum auslöst. Als Wirkort wurde der juxtaglomeruläre Apparat erkannt. Er besteht aus den Maculadensa-Zellen in der fröhdistalen Tubuluswand und aus den daran angrenzenden, reninhaltigen myoepithelialen Zellen in der Wand der afferenten Arteriole des gleichen Nephrons. Hierbei sind die Maculadensa-Zellen als Rezeptoren der Natriumkonzentration anzusehen, die über die benachbarten myoepithelialen Zellen eine lokale Reninfreisetzung mit konsekutiver Konstriktion des Vas afferens bewirken.

Keine Erklärung wußten die Autoren für die Fortdauer der Oligurie trotz Kreislaufnormalisierung zu geben. Ein wochenlanges Fortbestehen der afferenten Vasokonstriktion erschien auch ihnen unwahrscheinlich, zumal offenbar der Reninsekretionsmechanismus in relativ kurzer Zeit erschöpft ist.

Die folgende polyurische Phase kann so gedeutet werden, daß zwar die Filtration wieder eingang gekommen ist, der Konzentrationsgradient aber nicht aufgebaut werden kann.

Eine prinzipiell ähnliche Theorie veröffentlichte Flaumenbaum (29): Auch bei ihm nimmt der Renin-Angiosensin-Mechanismus eine entscheidende Position in der Schockpathogenese ein. Eine dem Energiepotentialverlust analoge Rolle ordnet er einer nicht näher definierten tubulären Fehlsteuerung des Natrium- und Wasserangebots zu, was die vermehrte Ausschüttung von intrarenal wirksamem Renin auslöst.

Zusätzlich zu einer afferenten Vasokonstriktion fordert Reubi noch eine Dilatation der efferenten Arteriolen und der kapazitiven Gefäße (52). Damit wäre der augenscheinliche Widerspruch zwischen einer sistierenden Filtration und einem in vielen Fällen doch relativ gut erhaltenen Blutfluß der Gesamtniere (53) zu klären.

In diesem Zusammenhang bezweifelt Reubi, daß dem Renin-Angiotensin-Mechanismus eine entscheidende Rolle im Schockmechanismus zukommt; denn nach einer Untersuchung von Bradley und Parker aus dem Jahre 1941 soll Angiotensin eine efferente Vasokonstriktion bewirken (12). Reubi vermag aber nicht zu erklären, durch welchen Mechanismus eine afferente Vasokonstriktion und zugleich eine efferente Dilatation erzeugt werden könnte.

Gestützt sieht Reubi seine Theorie afferenter Konstriktion und efferenter Dilatation durch das Verhalten von Schocknieren bei Anwendung von vasodilatierenden Substanzen. Es gelingt mit ihnen nicht, eine Anurie zu durchbrechen, da sie bevorzugt eine efferente Relaxation verursachen (54, 62). So ließ

sich bei einem Patienten mit akutem Nierenversagen nach Schock durch die Injektion von Prostaglandin E_1 in die A. renalis bei gleichzeitiger blutdrucksteigernder intravenöser Gabe von Noradrenalin zwar die Durchblutung der Niere auf das Dreifache anheben, eine Ausscheidung aber ließ sich nicht erzwingen. Fünf Tage später kam die Diurese spontan ingang (52).

Eine efferente Vasodilatation würde zudem die mangelhafte Konzentrierungsleistung in der polyurischen Phase erklären helfen. Zu einer bei Einsetzen der glomerulären Filtration noch verminderten Primärharnbildung (52) und einem noch nicht voll intakten Natriumtransportsystem würde eine verstärkte Markdurchblutung treten, die das im Interstitium angereicherte Natrium beschleunigt abtransportieren und so den Aufbau eines osmotischen Gradienten zusätzlich hemmen würde.

Immer häufiger werden auch von anderen Autoren (21) Zweifel geäußert, daß die Entstehung und der Fortbestand einer Schockniere nach der Kreislaufnormalisierung durch eine ischämische Hypoxidose völlig erklärt werden könnte, seit mit der Gas-Diffusions-Methode (49), der Indikator- und der Isotopen-Auswaschtechnik (52, 65) recht zuverlässige Methoden zur Bestimmung der Nierendurchblutung zur Verfügung stehen, und damit im akuten Nierenversagen eine Reduktion des totalen RBF auf die Hälfte bis maximal ein Drittel des Ausgangswertes - Einzelwerte liegen sogar noch einiges über 50 % (52) - bei bevorzugter Einschränkung der Rindendurchblutung gefunden wurde (49, 53, 70). Selbst bei erheblicher Minderdurchblutung erfolgt somit immer noch eine ständige Perfusion der Niere mit mindestens 30 % der normalen Durchströmungsmenge. Dies müßte

ausreichen, um den Sauerstoffbedarf des basalen strukturerhaltenden Zellstoffwechsels zu gewährleisten. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß im Einzelfall eine fokale Ischämie und herdförmige hypoxische Schädigung bei Schocknieren auftreten können. Insbesondere beim schweren hämorrhagischen Schock mit anhaltendem Volumendefizit sind oft ausgedehnte Nierenrindennekrosen zu beobachten (58). Truniger konnte im Tierexperiment durch starke Hämorrhagie und anhaltende Hypotension in einigen Fällen Nierenveränderungen provozieren, die den oben beschriebenen vom Gesichtspunkt der Durchblutungsverteilung her sehr ähnlich waren. Neben Abschnitten hochgradiger Durchblutungs-drosselung, welche mit prolongierter Hypotension an Ausdehnung zunehmen, fanden sich auch "erfolgreich autoregulierte" Bezirke in der Nierenrinde (69). Die gute Reversibilität dieser Verteilungsstörungen spricht jedoch gegen eine fixierte lokale Ischämie und läßt mehr eine funktionelle bedingte Inhomogenität der Durchströmung vermuten, während als Ursache der Rindennekrosen wohl doch mehr Fibrinthromben anzusehen sind. Sie lassen sich in fast allen Glomerula, Arteriolen und Venolen nachweisen. Die Fibrinthromben müssen als das morphologische Substrat einer Gerinnungsstörung im Sinne der Verbrauchs-koagulopathie aufgefaßt werden (58).

Als 3. Faktor des Schockgeschehens in der Niere steht noch der passive tubuläre Rückfluß zur Diskussion.

Unabdingbare Voraussetzung für diese Theorie ist eine ausgedehnte Schädigung des tubulären Epithels und seiner Basalmembran. Im Hinblick auf die gelegentlich schweren histologischen Schädigungen der Nieren von Patienten mit akutem Nierenversagen wurde der Theorie der passiven Rückdiffusion beträchtliches Interesse entgegengebracht (3, 5, 28, 30).

Als Studienobjekt wurde ein durch Quecksilberchlorid oder andere Nephrotoxine herbeigeführtes akutes Nierenversagen gewählt.

24 bis 48 Stunden nach der Quecksilberchloridinjektion konnten Bank und Mitarbeiter (3) unter Verwendung von radioaktiv markiertem Inulin in Mikropunktionsstudien eine stete Abnahme des tubulären Flußvolumens entlang des proximalen Tubulus feststellen.

Auch Steinhauser et al. (63) waren in der Lage, an Ratten ein Anwachsen der tubulären Permeabilität für Inulin zu demonstrieren. Intratubulär injiziertes radioaktiv markiertes Inulin erschien im Urin der kontralateralen Niere. Da Inulin unter normalen Umständen von den Tubuluszellen nicht resorbiert werden kann, darf geschlossen werden, daß es durch tubuläre Lecke zurückdiffundiert ist. Demgegenüber konnten Flanigan und Oken (28) sowie Barenberg und Mitarbeiter (5) bei Mikropunktionsstudien in den ersten sechs Stunden nach Quecksilberchloridgabe weder eine Veränderung im intratubulären hydrostatischen Druck noch eine Rückdiffusion aus dem proximalen Tubulus messen. Da auch die histologisch faßbaren Tubulusschädigungen zu diesem Zeitpunkt noch unerheblich, andere die pathologische Entwicklung anzeigende Faktoren wie die Flowverteilung und die Inulin-clearance aber längst aussagekräftig sind, muß der passive Rückfluß von intratubulärem Filtrat wohl mehr den Spätfolgen eines toxisch bedingten Nierenversagens zugerechnet werden. Deshalb ist es auch sehr zu bezweifeln, daß dem passiven Rückfluß bei der Initiierung einer experimentell erzeugten Schockniere eine tragende Rolle zukommt.

Trotz der Ähnlichkeit zwischen den im Tierversuch provozierten oligurischen bzw. anurischen Zuständen und dem klinischen Bild des akuten Nierenversagens in der Humanpathologie sind doch Versuchsergebnisse nur mit Vorsicht zur Erklärung der Schockniere verwertbar. Durch keinen Versuchsaufbau ist ein dem humanpathologischen Geschehen gleichwertiges Bild zu erzeugen. Eingriffe, die bei menschlichen Nieren mit einiger Sicherheit ein Versagen erzwingen würden, reichen bei tierischen oft nicht aus, eine manifeste Funktionsstörung herbeizuführen. Wie die Untersuchungen von Truniger (69), Knapp (38) und Korobkin (39) zeigen, handelt es sich bei diesen durch Hämorrhagie oder Noradrenalininjektion ausgelösten Zuständen definitionsgemäß oft nur um Nieren im Schock, d.h. um rasch reversible Funktionsstörungen, die im wesentlichen nur solange nachweisbar sind, wie die Noxe einwirkt, während sich das Vollbild des akuten Nierenversagens beim Menschen erst im Anschluß an die ursächliche Störung entwickelt.

Zusammenfassend kann zur Schockpathogenese gesagt werden: Der Entstehungsmechanismus einer Schockniere ist im Detail immer noch ungeklärt. Das auslösende Ereignis kann sehr vielgestaltig sein (21). Die ähnliche Symptomatik und der gleiche klinische Verlauf lassen einen gemeinsamen Endweg vermuten. Als ausschlaggebende Faktoren im Schockgeschehen werden in der Hauptsache die Konstriktion der afferenten Arteriolen, die Dilatation der efferenten Arteriolen und die tubuläre Rückdiffusion diskutiert. Tierexperimentelle Untersuchungen machen ein Zusammenwirken dieser 3 Faktoren wahrscheinlich. Ihr jeweiliger Anteil wird möglicherweise durch das auslösende Ereignis (hämorrhagischer Schock oder Toxinschock) variiert. Der entscheidende Schritt in der Pathogenese dürfte in allen Fällen wohl die Konstriktion der Vasa afferentia sein.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Veränderungen der Durchblutung und der Durchblutungsverteilung in zweistündig normotherm und hypotherm ischämischen Nieren zu vergleichen. Mit Absicht wurde eine so lange Ischämiezeit gewählt, um eine sichere Schädigung der normotherm abgeklammten Niere zu erreichen. Im einzelnen suchten wir zu erforschen:

1. Führt die Schädigung der normotherm ischämischen Niere zu einem anhaltenden Funktionsausfall?
2. Wie ist während eines ischämisch bedingten Schocks die Durchblutung und die Durchblutungsverteilung?
3. Welche Rolle spielt hierbei das Renin-Angiotensin-System?
4. Hat die Hypothermie eine die Nierenfunktion erhaltende und damit schockverhindernde Funktion, und wie verhält sich dabei die Durchblutung?

C. METHODIK

I. Operatives Vorgehen

Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von 20 kg wurden mit Pentobarbital¹ 25 mg pro kg Körpergewicht intravenös narkotisiert und intratracheal intubiert. Unter sterilen Kautelen wurden die Beingefäße in der Leiste frei präpariert. Über die Arteria femoralis wurde ein Ducor-Katheter mit Endloch Charriere 7 in die Aorta vorgeschoben und mittels einer mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Infusionspumpe durchspült. Zur Bestimmung des normalen renalen Blutflusses wurde mehrmals eine ¹³³Xenon-Auswaschkurve geschrieben, deren Durchführung unten näher erläutert wird.

¹Nembutal, Deutsche Abbott GmbH

Unter sterilen Operationsbedingungen wurden anschließend über eine mediane Laparotomie beide Nieren mobilisiert und ihre Gefäßstiele präpariert. Während nun die rechte Niere für 120 Minuten mit einer Satinsky-Klemme vom Blutkreislauf ausgeschlossen wurde, wurde der Katheter in die Arteria renalis sinistra vorgeschoben und mittels Tourniquet im Gefäß fixiert, womit auch in der linken Niere die Blutzirkulation unterbrochen war. Gleichzeitig wurde die Niere über ein Druckinfusionsgerät¹ mit einer auf $+4^{\circ}$ C gekühlten Perfusionslösung (modifiziert nach Gelin) blutleer perfundiert (31), wobei das Perfusat durch die Vena renalis sinistra abfließen konnte (Abb. 2). Als Perfusat diente die kolloidale Volumenersatz-Infusionslösung "Combiflac"².

Ein 500 ml Plastikbeutel besteht aus 5 %igen Dextran 40 (Molekulargewicht 40 000) und 0,9 %iger Kochsalzlösung unter Zusatz von 5000 USP-E. Heparin³. Durchschnittlich wurden 200 ml Perfusat benötigt. Der unkorrigierte Perfusionsdruck am Auslaß der Infusionsflasche betrug zwischen 150 und 180 mm Hg. Die Nierenrindentemperatur wurde mit Hilfe einer nadelförmigen Temperatursonde über ein elektrisches Temperaturmeßgerät⁴ laufend registriert. Nach zehnmütiger Perfusion ist das Organ, wie frühere Untersuchungen von Eisenberger und Mitarbeitern bewiesen (25), nahezu blutleer. Arterie und Vene wurden nun abgeklemmt. Es wurde eine Nierenrindentemperatur zwischen 20 und 22° C erreicht. Zur Oberflächenkühlung wurden zwei mit gefrorener Kochsalzlösung gefüllte, gassterilisierte Plastikbeutel

¹Firma schi-wa, Glandorf

²Firma schi-wa, Glandorf

³Liquemin 5000, La Roche, Grenzach (Baden)

⁴Firma Carl Rompel, München

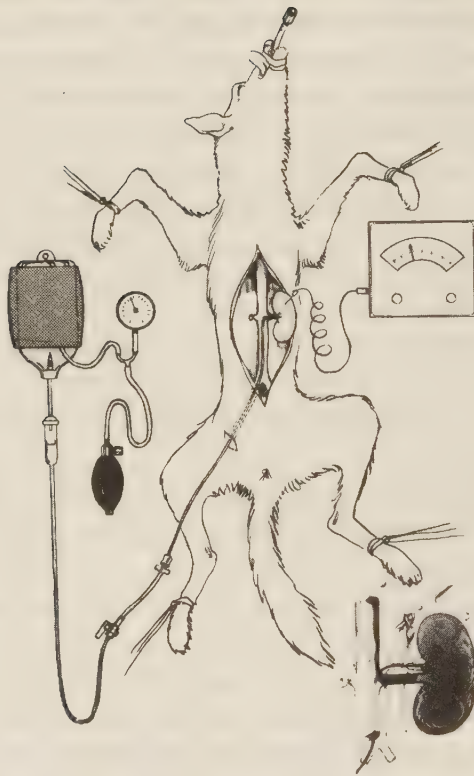


Abb. 2. Versuchsanordnung der intravasalen in situ-
Perfusion und Kühlung der Niere.
(F. Eisenberger et al., (23)).

mit 2 - 3 Lagen Mull zur Vermeidung von Kälte- nekrosen umwickelt und an die Parietalseiten der Nieren angelegt. Bei Ansteigen der Nierenrinden- temperatur auf Werte über 20° C wurden die Plastik- beutel gegen neue, gefrorene ausgetauscht (Abb. 3).

Nach Ablauf von 2 Stunden wurden beide Gefäß- stielklemmen entfernt, und beide Nieren der normalen Blutkreislaufperfusion zugänglich gemacht. Der mediane Bauchschnitt wurde lege artis vernäht, eventuell auftretende Blutungen wurden chirurgisch versorgt.

Bei einem anderen Kollektiv von Hunden, an denen das Verhalten des Nierengefäßsystems bei rein normothermer Ischämie überprüft werden sollte, konnte durch Verwendung eines Ballonkatheters¹ auf die mediane Laparotomie verzichtet werden. Es handelt sich um einen Katheter mit Endloch Charriere 7, dessen Spitze mittels Führungsdraht unter Fernsehdurchleuchtungskontrolle in die Arteria renalis eingelegt wurde. An seiner Spitze befand sich ein vom Katheterende her füllbarer Ballon, mit dem ein vollständiger Verschluß der Arteria renalis gewährleistet war. Zur Ballon- füllung verwandten wir Kontrastmittel², um den Füllungsgrad kontrollieren und einen Defekt am Ballon und damit einen unzureichenden Verschluß der Arterie rechtzeitig erkennen zu können. Dieses Verfahren war jedoch nur durchführbar, wenn durch Kontrastdarstellung eine doppelte Nierengefäß- versorgung oder eine frühe Aufzweigung der Arteria renalis ausgeschlossen worden war.

II. Untersuchungsmethoden:

1. Durchblutungsmessung

Es wurde vor Versuchsbeginn und - vom Zeitpunkt der Wiederdurchblutung an gerechnet - nach

¹Pulmoball-Katheter, Spezialanfertigung, Vygon, Aachen

²Conray 60, Byk-Gulden, Lomberg Chemische Fabrik GmbH Konstanz

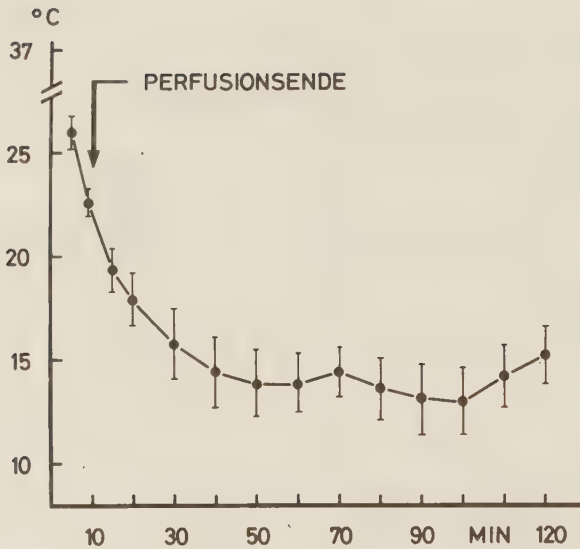


Abb. 3. Temperatur-Zeitverhalten während hypothermer in situ-Perfusion und anschließender Oberflächenkühlung. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler des Mittelwertes.

30, 60 ca. 120 Minuten und nach 24 Stunden mittels $^{133}\text{Xenon}$ die Durchblutung bestimmt. Hierzu injizierten wir, nachdem wir unter Röntgenkontrolle den Katheter in die Arteria renalis eingelegt hatten, je 100 μCi $^{133}\text{Xenon}$, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, als Bolus von 0,1 ml und spülten ca. 5 ml physiologisches Kochsalz nach. Dann wurde die Katheterspitze sofort in die Aorta zurückgezogen, um eine ungehinderte Durchblutung zu ermöglichen. Über eine 2"-Szintillationssonde¹ wurde der Aktivitätsabfall über 15 Minuten hinweg registriert und durch einen Schreiber² aufgezeichnet.

Diese Auswaschkurven übertrugen wir auf halblogarithmisches Papier und unterzogen sie einer Kompartiment-Analyse (10, 14, 35, 57). Drei Komponenten ließen sich graphisch abgrenzen. Ihre Halbwertszeiten (HWZ) und ihre prozentualen Anteile am Gesamtflow (A_0) ergaben sich ebenfalls aus der graphischen Darstellung. Als Bezugspunkt für die Ermittlung dieser beiden Parameter wählten wir die Mitte zwischen dem Kurvenbeginn und dem Zeitpunkt maximaler Impulsrate. Die Formel für die Berechnung des Blutflusses aus der Auswaschkurve basiert auf der Annahme, daß das Gleichgewicht zwischen der Blutphase und der Gewebsphase sich für inerte Gase extrem schnell einstellt (41). Die Anwendung des Fick'schen Prinzips auf den Gasaustausch führt zu folgender Gleichung:

$$\frac{dQ}{dt} = F (C_a - C_v)$$

Dabei ist der Quotient $\frac{dQ}{dt}$ die Menge an Gas, die das Gewebe in einer bestimmten Zeit verläßt. F ist der totale Blutfluß, und C_a und C_v sind die

¹Nucleopan 1 GS von Siemens, Erlangen

²freundlicherweise von der Fa. Siemens, Erlangen, zur Verfügung gestellt

Konzentrationen des Gases im arteriellen bzw. venösen Blut. Ist nun C_i die Gaskonzentration im Gewebe des Volumens V , so erhalten wir

$$V \frac{dC_i}{dt} = F (C_a - C_v)$$

Unter der oben gemachten Annahme, daß die Äquilibration des Gases extrem schnell erfolgt, ergibt sich

$$C_v = \frac{C_i}{\lambda}$$

wobei λ der Gasverteilungskoeffizient zwischen Gewebe und Blut ist.

Da die Rezirkulation wegen der schnellen Abatmung von $^{133}\text{Xenon}$ verschwindend gering ist, kann $C_a = 0$ angenommen werden:

$$\frac{dC_i}{dt} = -\frac{F}{V} \frac{C_i}{\lambda}$$

Bei Integration dieser Gleichung zwischen den Grenzen $t = 0$ und $t = t$ ergibt sich

$$C_i = C_0 e^{-kt}$$

wobei C_0 die Gaskonzentration im Gewebe zur Zeit Null ist und

$$k = \frac{F}{V \cdot \lambda} ; F = k \cdot V \cdot \lambda \quad (I)$$

Bei Multiplikation mit V ergibt sich die totale Menge von Indikatorsubstanz im Gewebe:

$$Q = Q_0 e^{-kt}$$

Da die Aktivität (counts/min) proportional zur Zahl der Moleküle an Indikatorsubstanz ist, kann die Gleichung auch geschrieben werden:

$$A = A_0 e^{-kt} \quad (II)$$

Für ein aus Arealen mit verschiedenen Durchblutungsgrößen bestehendes Gewebe wie die Niere ergibt sich daraus die allgemein gültige Gleichung:

$$A = A_{01} e^{-k_1 t} + A_{02} e^{-k_2 t} + \dots A_{0n} e^{-k_n t}$$

wobei n die Zahl der unterschiedlich durchbluteten Gewebiszonen, A die totale Radioaktivität (counts/min zur Zeit t) und A_{0n} die Zahl der ursprünglich pro Kompartiment vorhandenen radioaktiven Partikel.

Zur Beurteilung einer Gasauswaschkurve sind folgende Parameter von Bedeutung:

Der spezifische Flow (F_s): F_s ist der Flow pro 100 g Nierengewebe. Er ergibt sich aus obiger Gleichung (I):

$$\frac{F_s}{100} = k \cdot \lambda; F_s = \frac{k \cdot \lambda \cdot 100}{\vartheta} \quad \left(\frac{\text{ml}}{100 \text{ g min}} \right)$$

Hierbei ist ϑ das spezifische Gewicht von Nierengewebe ($\vartheta \approx 1$) und λ der mit dem Hämatokrit korrigierte Verteilungskoeffizient nach der Gleichung (41):

$$\lambda = 0,7 \frac{1,69}{1,05 + 0,013 \times \text{HK}}$$

k kann graphisch erhalten werden, indem man nach Gleichung (II) A/A_0 gegen t auf semilogarithmischem Papier aufträgt. Die Neigung dieser geraden Linie ist k:

$$k = \frac{\ln 2}{\text{HWZ}}$$

Der absolute Flow (F_a) errechnet sich aus dem prozentualen Anteil (A_0) der einzelnen Kompartiments am Gesamtflow und aus dem spezifischen Flow (F_s).

So gilt für das I. Kompartiment

$$F_{a1} = \frac{A_{o1}/k_1}{A_{o1}/k_1 + A_{o2}/k_2} \times 2 \times k_1 \times 100 \left(\frac{\text{ml}}{100 \text{ g min}} \right)$$

Für die Berechnung von Kompartiment II gilt eine entsprechende Gleichung.

Das III. Kompartiment bleibt wegen des geringen Anteils am GesamtfLOW unberücksichtigt (14, 15, 41, 56, 57, 65).

Die Summe von F_{a1} und F_{a2} ergibt angenähert die Gesamtdurchblutung der Niere bezogen auf 1 Minute und 100 g Nierengewicht.

2. Angiographische Technik

Zur Darstellung des Gefäß- und Kapillarnetzes nutzten wir die Angiographie. Über den selben Katheter, den wir zur Perfusion und Xenon-Injektion benutzten, injizierten wir auch das Kontrastmittel¹.

Bei aortaler Übersichtsangiographie platzierten wir die Kathetermündung in der Aorta descendens unmittelbar oberhalb der Abgänge der Arteriae renales und injizierten 10 ml Kontrastmittel per Hand in 2 Sekunden, um vor den Ostien der Arteriae renales eine hohe Konzentration im Aortenblut zu erreichen. In einer Serie von 6 Bildern (in der zeitlichen Reihenfolge: 2 mal 2 Bilder pro sec, 1 mal 1 Bild pro sec und 1 Bild nach 6 sec Pause) kamen nacheinander die arterielle, die kapilläre und die venöse Phase zur Abbildung. Bei selektiver Darstellung einer Niere wurde in ähnlicher Weise verfahren, nur wurde der Dukorkatheter (Cobra-Form) in die A. renalis eingelegt

¹Conray 60, Byk-Gulden, Lomberg Chem. Fabriken GmbH, Konstanz

und 3 ml Kontrastmittel injiziert. Der zeitliche Ablauf der Bilderserie wurde programmiert wie bei der aortalen Übersichtsangiographie.

3. Kamera-Funktionsszintigraphie mit

¹³¹J-Hippuran

In Einzelfällen wurde zur Beurteilung der Nierenfunktion die Funktionsszintigraphie mittels einer Szintillationskamera¹ hinzugezogen. Dabei wurden in Abständen von wenigen Minuten Sequenzszintigramme der Niere und der ableitenden Harnwege angefertigt. Die Bildausgabe erfolgte über ein kontrastmodulieren-des Bildverbesserungssystem mit einem Computer PDP 8e¹ in Farbe oder unverarbeitet in schwarz-weiß. Gleichzeitig wurden über ein Cinesszintigraphie-System² mit digitalem Bandspeicher mittels "Regions of Interest-Technik" (das sind elektronisch ausgewählte Bezirke mit der Möglichkeit, Zeit-Aktivitätskurven über diesen Arealen zu schreiben) Funktionskurven selektiv über der Niere und der Blase geschrieben.

Die postmortale Behandlung der Nieren war unterschiedlich:

4. Histologische Untersuchung

Zu diesem Zweck wurden die Nieren exstirpiert und in Formalin konserviert.

5. Postmortale Nierenvergrößerungsangiographie

Hierzu wurden bei einigen Hunden prä mortal die Nieren über den Dukor-Katheter bei normalen Kreislaufverhältnissen mit dem fettlöslichen Kontrastmittel Lipiodol ultrafluid^(R)³ gefüllt; unmittelbar danach wurde der Hund durch einen Kalium chlorid-Injektion getötet. Nach Ligatur des Gefäßstiels

¹Dyna Camera II und Computer PDP 8e der Fa. Picker, Espelkamp

²Intertechnique Mainz/Paris

³Fa. Byk-Gulden, Lomberg Chem. Fabriken GmbH, Konstanz

wurden die Nieren entnommen und bis zur Aufarbeitung bei minus 80° C eingefroren. Diese bestand im Anfertigen von Vergrößerungsaufnahmen mittels einer Biangulix Drehanodenröhre¹ mit einem optisch wirk-samen Brennfleck von $0,1 \times 0,1$ mm unter Verwendung einer Rubin-Spezial Reg. 2 Folie und eines Streu-strahlenrasters. Aufnahmedaten: 40 kV, 200 - 300 mAs bei einem Film-Focus-Abstand von 150 cm. Der Ver-größerungsfaktor lag bei 3,5 - 4.

6. Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität durch Radioimmunoassay

An 5 Hunden entnahmen wir zu diesem Zweck aortales und venöses aus der Niere abfließendes Blut mittels eines Endlochkatheters², den wir über die V. femoralis unter Röntgenkontrolle in die jeweilige V. renalis einführten. Portionen von 1,5 ml Blut füllten wir in eisgekühlte mit EDTA³ beschichtete Reagenzgläser⁴. Unter mehrmaligem Kippen geht EDTA in Lösung und verhindert die Blutgerinnung. Die Blutproben wurden dann in gekühltem Zustand zentri-fugiert und 500 μ l des überstehenden Plasmas ab-pipettiert. Diese Plasmaproben wurden bis zur Renin-aktivitätsbestimmung eingefroren.

Das Radioimmunoassay-Verfahren kombiniert die hohe Empfindlichkeit der Radioisotopentechnik mit der extremen Spezifität von immunologischen Methoden. Es werden ein für Angiotensin I spezifischer Anti-körper, ein radioaktiv markiertes Antigen (Angiotensin I)

¹Fa. Siemens, Erlangen

²Seldinger-Katheter in Cobraform mit 2 Seitenlöchern, Fa. Vygon, Aachen

³Äthylen-diamin-tetraessigsäure

⁴B-D Vacutainer tube, Lavender Stopper, Fa. SQUIBB & Sons Inc.; Princeton USA

und reine Antigenproben zur Standardbestimmung benötigt¹. Das Verfahren beruht auf dem Prinzip der Sättigungsanalyse: Markierte und unmarkierte Antigene konkurrieren um eine fixe Zahl von Antikörperbindungen. Steigt die Konzentration von unmarkierten Antigenen (d.h. die Konzentration von Angiotensin I, dessen Bestimmung wir anstreben), so wird das in bekannter Menge zugefügte radioaktiv markierte Antigen in geringerem Maße an den Antikörper gebunden. Nach erreichter Äquilibrierung werden Antigen-Antikörper-Komplex und freies Antigen getrennt, und die relative Menge von radioaktiven Partikeln in beiden Fraktionen bestimmt. Durch Vergleich dieser Werte mit einer Standardkurve, die mit bekannten Mengen von unmarkiertem Antigen erhalten wird, findet man die absolute Menge des gesuchten Angiotensin I. Daraus folgt die Benennung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA): ng Angiotensin I pro ml Probe je Stunde Inkubation bei bestimmter Temperatur. Eine direkte Bestimmung des Renins ist nicht möglich, da gereinigtes Renin nicht zur Verfügung steht. Für die Durchführung der PRA-Bestimmung bedanken wir uns an dieser Stelle bei Herrn Dr. Weber von der II. Med. Klinik, München, herzlich.

¹Angiotensin I Immutope Kit, Fa. SQUINN & Sons Inc.; Princeton USA

D. ERGEBNISSE

I. Ergebnisse der Durchblutungsmessung mit $^{133}\text{-Xenon}$

1. Durchblutung und Durchblutungsverteilung von normalen Nieren

Die Messungen wurden an anästhesierten Hunden durchgeführt. Die statistische Auswertung der Meßergebnisse von 11 Einzelnieren ergab folgende Werte: $71,6 \pm 6,0$ % der Gesamtdurchblutung entfielen auf das I. Kompartiment; der spezifische Flow betrug dabei 675 ± 107 ml/min x 100 g Nierengewebe.

Das II. Kompartiment erhielt $23,2 \pm 4,8$ % der Gesamtdurchblutung bei einem spezifischen Flow von 220 ± 51 ml/min x 100 g.

Für das I. Kompartiment errechnet sich daraus eine absolute Durchblutung von 339 ± 84 ml/min x 100 g, für das II. Kompartiment eine von 108 ± 24 ml/min und 100 g Nierengewebe; die Gesamtdurchblutung beträgt demnach 447 ± 90 ml/min x 100 g (Tab. 1).

Unsere Hundenieren lassen sich entsprechend der Versuchsanordnung in normotherm und hypotherm ischämische Nieren trennen. Die Behandlung der jeweiligen kontralateralen Niere erlaubt eine weitere Unterteilung.

2. Durchblutung nach zweistündiger normothermer Ischämie

a) Unilaterale Ischämie

An 5 Hunden wurde mittels Ballonkatheter in Seldinger-Technik die A. renalis der rechten Niere für 2 Stunden verschlossen. Die kontralaterale Niere blieb funktionstüchtig.

30 Minuten nach Wiederdurchblutung war die Gesamtdurchblutung der rechten Niere auf 518 ± 135 ml/min x 100 g gestiegen. Nach 1 Stunde fiel sie dann auf 446 ± 100 ml/min x 100 g ab. 24 Stunden später war

	A_0		F_s		F_a		F_t
	I	II	I	II	I	II	
$\bar{X}$	71,6	232	675	220	339	108	447
σX	5,99	4,84	107	51	84	24	90

Tab. 1. Intrarenale Durchblutungsverteilung und Gesamtdurchblutung bei unbehandelten Hunden (n = 11).

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{X}$) und die Standardabweichung (σX) des I. und II. Kompartments (I bzw. II).

A_0 ist der prozentuale Flowanteil.

F_s ist der spezifische Flow in ml/min x 100 g Nierengewebe.

F_a ist der absolute Flow in ml/min x 100 g Nierengewebe.

F_t ist der Gesamtflow in ml/min x 100 g Nierengewebe.

Die Differenz zu 100 % bzw. zu einem auf der Basis von 100 % errechneten Gesamtflow ergibt sich aus dem Wegfall des III. Kompartments.

sie bis auf 364 ± 227 ml/min $\times$ 100 g vermindert, wobei das Ausmaß der Durchblutungs einschränkung sehr unterschiedlich war: Die Durchblutung einer Niere war bis auf 141 ml/min $\times$ 100 g abgesunken (Hund P₁₇), während die Gesamtdurchblutung der Niere von Hund P₁₈ zwar um 101 ml/min $\times$ 100 g zurückgegangen war, ihr Absolutbetrag (595 ml/min $\times$ 100 g) jedoch immer noch weit über der durchschnittlichen Durchblutung ungeschädigter Nieren lag.

Diese im Anschluß an eine ischämische Schädigung zu beobachtenden Änderungen in der Gesamtdurchblutung waren durch eine Mehrdurchblutung des I. Kompartments in den ersten Stunden danach bzw. eine Minderdurchblutung des I. Kompartments 24 Stunden später bedingt, während die Durchblutung des II. Kompartments nur relativ geringe Schwankungen zeigte.

Durchblutung der kontralateralen Niere

Im Vergleich dazu läßt sich als repräsentatives Beispiel der Flow-Verlauf in der linken unbehandelten Niere bei Hund P₁₉ anführen. Interessanterweise war ihre Gesamtdurchblutung während der Abklemmung der rechten Niere deutlich eingeschränkt. Im Anschluß an den Eingriff stieg sie wieder an und erreichte nach 24 Stunden einen Wert von 629 ml/min $\times$ 100 g (Abb. 4).

b) Bilaterale normotherme Ischämie

Bei 2 Hunden wurden beide Nieren 2 Stunden lang von der Blutversorgung ausgeschlossen. Auch hierbei kam es 30 Minuten danach zu einem Anstieg auf 459 ml/min $\times$ 100 g. Einer geringfügigen Flow-Verminderung im 60-Minuten-Wert folgte ein 150-Minuten-Wert von 628 ml/min $\times$ 100 g.

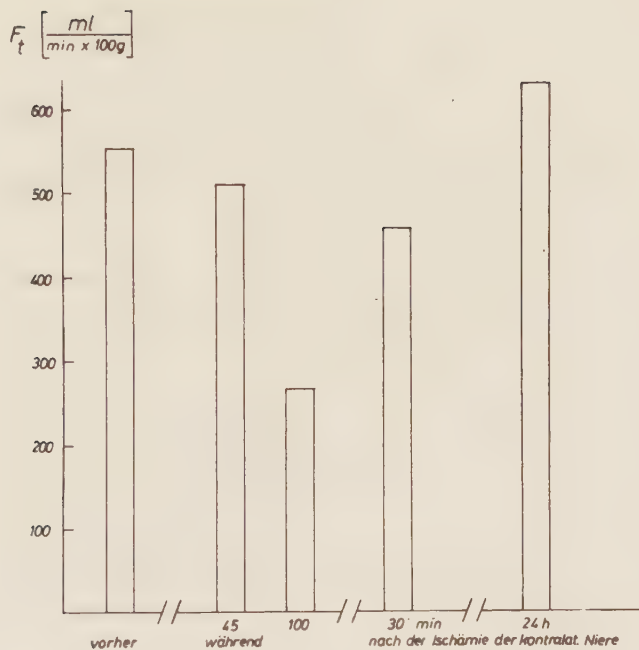


Abb. 4. Das Verhalten der Gesamtdurchblutung (F_t) der unbehandelten kontralateralen Niere während und nach unilateraler zweistündiger normothermer Nierenischämie am Beispiel von Hund P₁₉.

c) Normotherme Ischämie bei kontralateraler
hypothermer Ischämie

An 11 Hunden wurden nach Laparatomie beide Nieren mobilisiert. Die jeweils linke Niere wurde nach intravasaler hypothermer Insitu-Perfusion mit anschließender Oberflächenkühlung für 2 Stunden von der Blutzirkulation ausgeschlossen, während die jeweils rechte ohne Vorbehandlung für die gleiche Zeit normotherm abgeklemmt wurde.

Die rechten normothermen Nieren zeigten ein prinzipiell ähnliches Durchblutungsverhalten wie die bisher besprochenen normotherm ischämischen Nieren. Die Durchblutung scheint jedoch insbesondere in den ersten beiden Stunden nach dem Eingriff noch mehr gesteigert (Tab. 2). Nach 24 Stunden aber war sie schon wieder auf 349 ± 30 ml/min $\times$ 100 g abgesunken, wobei sich der absolute Flow des I. Kompartments von 540 auf 206 ml/min $\times$ 100 g verminderte, während der des II. Kompartments von 93 auf 143 ml/min $\times$ 100 g anstieg.

3. Durchblutung nach zweistündiger hypothermer
Ischämie

Bei den linken hypothermen Nieren ($n = 11$) fand sich ein fast konträrer Durchblutungsverlauf. Eine anfangs stark eingeschränkte Gesamtdurchblutung bei zumeist fehlendem I. Kompartiment normalisierte sich im Verlaufe von 24 Stunden auf die präoperativen Ausgangswerte (Tab. 3).

Eine Ausnahme bildete lediglich der Hund P₁₃, dessen linke Niere auch am 1. postoperativen Tag noch kein I. Kompartiment aufwies, am 2. postoperativen Tag aber bereits ein völlig normales Durchblutungsverhalten zeigte. Als Ursache für die verzögerte Erholung konnte anhand des Angiogramms eine Teilthrombosierung der A. renalis nachgewiesen werden.

t	n:		A _o		F _s		F _a		F _t
			I	II	I	II	I	II	
30'	1	$\bar{X}$ 6X	67,9	15,7	522	154	292	68	360
60'	5	$\bar{X}$	73,4	21,3	848	270	478	119	597
		6X	12,9	11,6	141	25	209	48	167
120'	9	$\bar{X}$	79,3	14,8	870	247	540	93	633
		6X	6,6	5,4	190	33	165	17	157
24h	4	$\bar{X}$	53,8	38,2	578	241	206	143	349
		6X	14,7	14,1	173	13	63	42	30

Tab. 2. Intrarenale Durchblutungsverteilung und Gesamtdurchblutung von Hundenieren nach zweistündiger normothermer Ischämie im postoperativen Verlauf. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichung.
t ist die Zeit nach Ischämieende.
n ist die Anzahl der ausgewerteten Nieren.
Ansonsten entsprechen die Symbole denen in Tab. 1.

t	n		A _o		F _s		F _a		F _t
			I	II	I	II	I	II	
30'	1		-	88,9	-	209	-	209	209
60'	4	$\bar{X}$	-	83,5	-	334	-	334	334
		6X		43		35		35	35
	1		850	12,6	653	261	476	71	547
120'	6	$\bar{X}$	-	87,3	-	254	-	254	254
		6X		5,2		41		41	41
	3	$\bar{X}$	69,2	22,2	641	241	341	103	444
		6X	10,8	10,2	34,5	25	98	30	68
24h	4	$\bar{X}$	69,9	21,3	628	227	353	102	455
		6X	13,6	9,9	51	25	112	43	75,5

Tab. 3. Intrarenale Durchblutungsverteilung und Gesamtdurchblutung von Hundenieren nach zweistündiger hypothermer Ischämie im postoperativen Verlauf. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichung. t ist die Zeit nach Ischämieende. n ist die Anzahl der ausgewerteten Nieren. Ansonsten entsprechen die Symbole denen in Tab. 1.

4. Durchblutung nach normo- bzw. hypothermer Ischämie bei exstirpierter kontralateraler Niere

Daß dieses gegensätzliche Durchblutungsverhalten von hypotherm und normotherm ischämischen Nieren in ein und demselben Organismus nicht durch eine Wechselwirkung der Nieren untereinander zustandekommt, läßt sich durch die Gegenüberstellung von 2 weiteren Versuchshunden untermauern: Es wurde jeweils eine Niere exstirpiert und die andere einmal normotherm, das andere Mal nach hypothermer Perfusion 2 Stunden lang abgeklëmmt.

Auch hierbei erreichte die normotherm abgeklëmmte Niere (P_{12}) 1,5 Stunden nach dem Eingriff eine Gesamtdurchblutung von $521 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$, was vor allem aus einer gesteigerten Durchblutung des I. Kompartments resultiert. Die hypotherm behandelte Niere (P_{21}) jedoch hat zur gleichen Zeit nur eine Gesamtdurchblutung von $264 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$, wobei der Flow des I. Kompartments mit $138 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ den des II. Kompartments nur um wenige Milliliter übersteigt.

Zusammenfassung

Nieren, die 2 Stunden lang normotherm ischämisch geschädigt wurden, zeigten in den ersten beiden Stunden nach Wiederdurchblutung eine Steigerung der Gesamtdurchblutung auf durchschnittlich 142 % des Ausgangswertes. Nach 24 Stunden ließ sich gegenüber den Ausgangswerten eine Reduktion der Rindendurchblutung auf 61 % (bei gleichzeitiger hypothermer Ischämie der kontralateralen Niere) bzw. 72 % (bei unbehandelter kontralateraler Niere) ermitteln, während die Durchblutung des II. Kompartments auf 132 % bzw. 109 % anstieg, so daß sich insgesamt nur eine relativ geringe Verminderung der Gesamtdurchblutung auf 78 bzw. 81 % des Ausgangswertes ergab (Abb. 5 und 6).

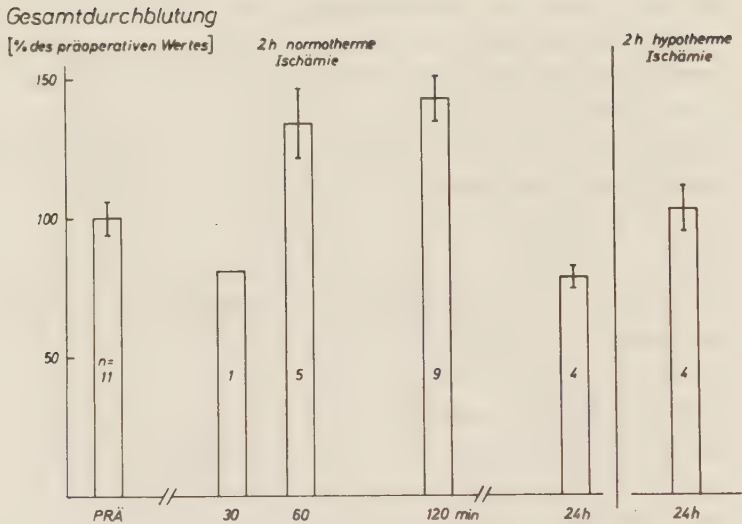
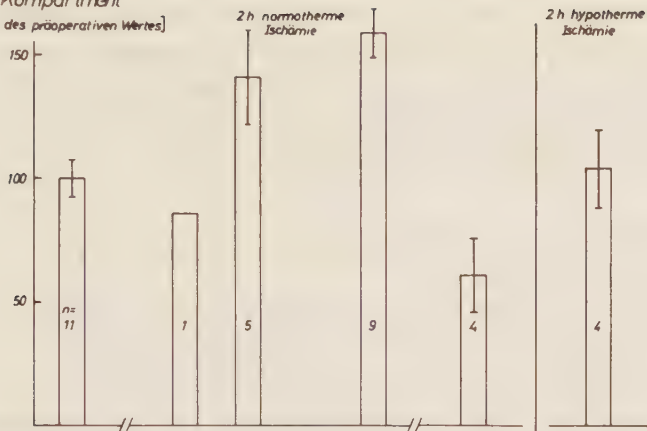


Abb. 5. Prozentuale Änderung der Gesamtdurchblutung im postoperativen Verlauf bei normotherm ischämischen Hundenieren. Gegenüberstellung der 24 Stunden-Werte von normotherm und von hypotherm ischämischen Nieren. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler des Mittelwertes.

I. Kompartiment

[% des präoperativen Wertes]



II. Kompartiment

[% des präoperativen Wertes]

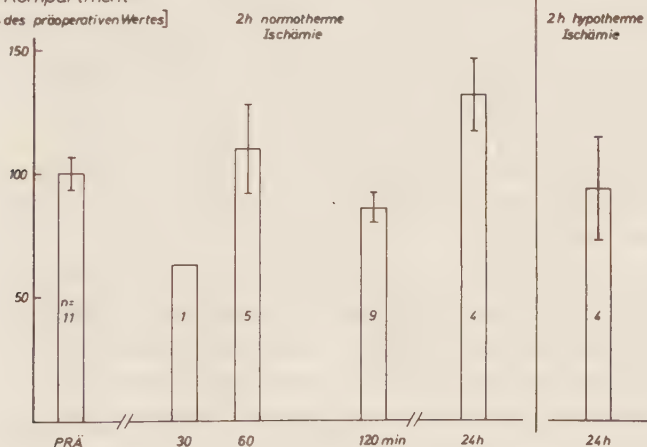


Abb. 6. Prozentuale Änderung des I. und II. Kompartiments im postoperativen Verlauf bei normotherm ischämischen Hundenieren. Gegenüberstellung der 24 Stunden-Werte von normotherm und von hypotherm ischämischen Nieren. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittleren Fehler des Mittelwertes.

Nieren, die 2 Stunden in hypothermer Ischämie gehalten wurden, zeigten zwar in den ersten Stunden nach Wiederdurchblutung eine erheblich eingeschränkte Durchblutung, 24 Stunden nach der Schädigung hatte sich jedoch die Durchblutung wieder vollständig normalisiert (Abb. 5 und 6).

II. Auswertung der Angiogramme

1. Normales Angiogramm

Normale Hundenieren ($n = 8$) zeigen ein den Humanieren ähnliches und gut vergleichbares Gefäß- und Parenchymbild. Man erkennt eine unauffällige Verzweigung des renalen Gefäßsystems in die größeren Gefäße, die Segmentarterien und die Aa. interlobares bis hin zu den Aa. arcuatae. Die jeweiligen Gefäßkaliber sind unter Zugrundelegung normaler menschlicher Nierengefäße als normal weit zu bezeichnen. Die Aa. interlobulares sind nur bei selektiver Darstellung gerade noch erkennbar. Ihre Sichtbarkeit ist durch das Auflösungsvermögen der Röntgenaufnahmen in üblicher Technik begrenzt. Der Arteriolembereich und die glomerulären Kapillaren sind als Faktoren einer homogenen Rindendurchblutung mehr oder weniger nur noch durch eine entsprechend gleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels und durch den Zeitpunkt der beginnenden venösen Füllung beurteilbar.

In der parenchymatösen bzw. kapillären Phase der Durchblutung normaler Hundenieren erkennt man eine homogene Kontrastierung des Nierenparenchyms insbesondere der Nierenrinde, die aufgrund der stärkeren Durchblutung sich durch höhere Kontrastdichte scharf zum Mark hin abgrenzen läßt.

In der venösen Phase ist die Nierenvene erkennbar. Die Bilderreihe gestattet eine grobe Abschätzung der Flowgeschwindigkeit.

Die Darstellung des Nierenbeckenkelchsystems und des Ureters durch das Kontrastmittel ist ein zuverlässiger Beweis für eine bestehende Ausscheidungsfunktion der Niere.

2. Angiogramm, 2 Stunden nach normothermer Ischämie

a) bei unbehandelter oder normotherm ischämischer kontralateraler Niere

In 9 von 10 Nieren findet sich eine angiographisch aufgrund der Serienbilder faßbare Durchblutungsbeschleunigung. Dies ist einmal im Seitenvergleich zur unbehandelten Niere zum anderen in einer früheren Darstellung der Nierenvene nachweisbar.

1 Niere, die keine Durchblutungsvergrößerung aufweist, zeigt angiographisch eine Teilthrombose der A. renalis an der Stelle, an der der Ballonkatheter an der Arterienwand angelegen ist.

Die Segment- und Interlobararterien sind deutlich weitgestellt, die Aa. arcuatae jedoch sind enggestellt und kommen in 3 Fällen gar nicht zur Darstellung.

In der kapillären Phase findet sich eine fleckige Kontrastierung des Nierenparenchyms, bei allen Nieren war die Mark-Rinden-Grenze verwaschen dargestellt.

Auf Spätaufnahmen zeigen nur 2 Nieren eine Ausscheidung von Kontrastmittel ins Nierenhohlraum (Tab. 4).

Durchblutung gesteigert	Aa. interlobares weit	Aa. arcuatae		Parenchym fleckig	Mark-Rinden Grenze unscharf	Ausscheidung vorhanden
		eng	fehlen			
90 %	90 %	70 %	30 %	90 %	100 %	20 %

Tab. 4. Prozentuale Auswertung der Serienangiogramme von Hundenieren (n = 10) in den ersten beiden Stunden nach unilateraler normothermer Ischämie (2 h).

b) bei hypotherm ischämischer kontralateraler Niere

Von 11 Nieren weisen 9 eine gesteigerte Durchblutung auf. Bei den 2 Nieren ohne Durchblutungsvermehrung ist wieder eine Teilthrombosierung der A. renalis nachweisbar. Die Aa. interlobares sind in 10 Fällen weitgestellt. Gleichzeitig sind die Gefäße im Arcuatae-Bereich konstringiert. Alle 11 Nieren zeigen in der kapillären Phase fleckige Parenchymkontrastierung und mit einer Ausnahme auch eine unscharfe Abgrenzung von Mark und Rinde. Kontrastmittel scheidet trotz verstärkter Durchblutung nur 1 Niere aus (Tab. 5).

3. Angiogramme, 2 Stunden nach hypothermer Ischämie

Es stehen Angiogramme von 12 mit hypothermer in situ-Perfusion und Oberflächenkühlung behandelten Nieren zur Auswertung zur Verfügung. 9 von diesen 12 Nieren lassen angiographisch eine Verminderung der Durchblutung entsprechend einer Verlangsamung des Kontrastmittelstroms erkennen. Die Segment- und Interlobararterien sind im Gegensatz zu denen der normotherm ischämischen Nieren deutlich enggestellt. Aa. arcuatae sind entweder nicht oder nur als ganz feine Linien abgebildet. Das Parenchym jedoch bietet mit einer Ausnahme eine homogene Struktur mit zwar fein gezeichneter, aber überall gut differenzierbarer Mark-Rinden-Abgrenzung. 8 der 12 Nieren scheiden Kontrastmittel aus (Tab. 5).

4. Angiogramme, 24 Stunden nach normothermer Ischämie

Bei einer Gesamtzahl von 7 Versuchsnieren ist in 4 Fällen eine Verminderung der Durchblutung faßbar. Die Segment- und Interlobararterien zeigen ein normales Kaliber. In 6 Fällen sind als Zeichen einer

Ischämie- art	I	n	Durchblutung		Aa. interlobares		Aa. arcuatae	Parenchym	Mark-Rinden Grenze	Ausscheidung
			gesteigert	vermindert	weit	eng	eng	fleckig	unscharf	vorhanden
Normotherm	I. Tag	11	82 %		91 %		95,5 %	100 %	91 %	9 %
Hypotherm	I. Tag	12		75 %		83,5 %	91 %	8 %	-	67 %
Normotherm	III. Tag	7		57 %		43 %	86 %	86 %	86 %	14 %
Hypotherm	III. Tag	4	normal		normal		-	-	-	100 %

Tab. 5. Prozentuale Auswertung der Serienangiogramme von normotherm und hypotherm ischämischen Hundenieren (2 h) unmittelbar postoperativ und nach 24 Stunden.

gestörten Nierenfunktion die Engstellung der Aa. arcuatae, eine fleckige Parenchymdarstellung und eine verwischte Mark-Rinden-Grenze erhalten geblieben. Eine Ausscheidungsfunktion läßt nur noch 1 Niere erkennen (Tab. 5).

5. Postmortale Angiogramme, 24 Stunden nach normothermer Ischämie

Im Einklang mit den obigen Beobachtungen einer eindeutig geschädigten Niere stehen auch die wenig später angefertigten postmortalen Vergrößerungsangiogramme. Die annähernd viermal so große Darstellung der normotherm ischämischen Nieren lassen besonders gut die unregelmäßige, fleckige Kontrastierung der Gesamtniere mit den zahlreichen segmentförmigen Rindenausfällen hervortreten (Abb. 7).

6. Angiogramme, 24 Stunden nach hypothermer Ischämie

Zur Auswertung stehen Angiogramme von 4 Nieren zur Verfügung. 3 davon bieten übereinstimmend ein homogenes Parenchymbild mit scharfer Mark-Rinden-Grenze, eine deutliche Kontrastmittelausscheidung und ein Gefäßbild, das angiographisch nicht vom präoperativen zu unterscheiden ist (Tab. 5).

Eine Niere (Hund P₁₃) zeigt noch das Stadium, das schon in den ersten Stunden nach der Operation zu sehen war: Eine verlangsamte Durchströmung und eine allgemeine Gefäßkonstriktion bei erhalten gebliebener Ausscheidung. Im Lumen der A. renalis findet sich ein größerer randständiger Thrombus. Ein 48 Stunden nach der Operation angefertigtes Angiogramm dieser Niere zeigt, daß der Thrombus in eine Segmentarterie weiter gespült worden ist. Es verbleibt ein keilförmiger Infarktbezirk, während das übrige intrarenale Gefäß- und Parenchymbild sich vollständig normalisiert hat.



Abb. 7. Postmortale Vergrößerungsangiogramme der Nieren eines mit zweistündiger unilateraler normothermer Nierenischämie behandelten Tieres (Hund P₁₈).

Oben: Die unbehandelte Niere.

Unten: Die normotherm ischämische Niere.

III. Ergebnisse der Kamera-Funktionsszintigraphie mit ^{131}J -Hippuran

In Einzelfällen wurde zusätzlich zum Durchblutungsverhalten und zu den angiographischen Untersuchungen die Nierenfunktion nuklearmedizinisch überprüft. Als repräsentatives Beispiel wird der Hund P₁₀ aufgeführt (Abb. 8, 9, 10 und 11):

Die Kamera-Funktionsszintigraphie mit ^{131}J -Hippuran zeigt 2 Stunden nach dem Eingriff eine links wie rechts gleichermaßen eingeschränkte Nierenfunktion. Eine Ausscheidung von ^{131}J -Hippuran in die Blase kommt nicht zur Darstellung.

20 Stunden später bieten beide Nieren jedoch ganz verschiedene funktionsszintigraphische Befunde: Über der rechten, normotherm abgeklemmten Niere zeigt sich ein steter, aber stark verzögerter Anstieg der ^{131}J -Hippuran-Konzentration mit einem Maximum nach 13 Minuten. Der nephrographische Kurvenverlauf über der linken, nach hypothermer in situ-Perfusion abgeklemmten Niere dagegen beginnt mit einem steilen Anstieg. Die Hippurankonzentration erreicht schon nach 2,2 Minuten den Maximalwert. Danach fällt sie ebenso steil wieder ab, um dann in einen flacheren Kurvenverlauf überzugehen (Abb. 11).

Mit Hilfe der Sequenzszintigraphie lassen sich die einzelnen Phasen des ^{131}J -Hippurantransportes bildlich erfassen. War am Operationstag noch eine verzögerte Aktivitätsanreicherung ohne Abbildung der Blase zu beobachten, so zeigt sich jetzt - 20 Stunden später - bereits 2 min post injectionem eine ausgeprägte Aktivitätskonzentration über der linken Niere, während über der rechten Niere eine Aktivitätsanreicherung nur angedeutet ist. In den folgenden Bildern ist eine eindeutige Aktivitätsan-

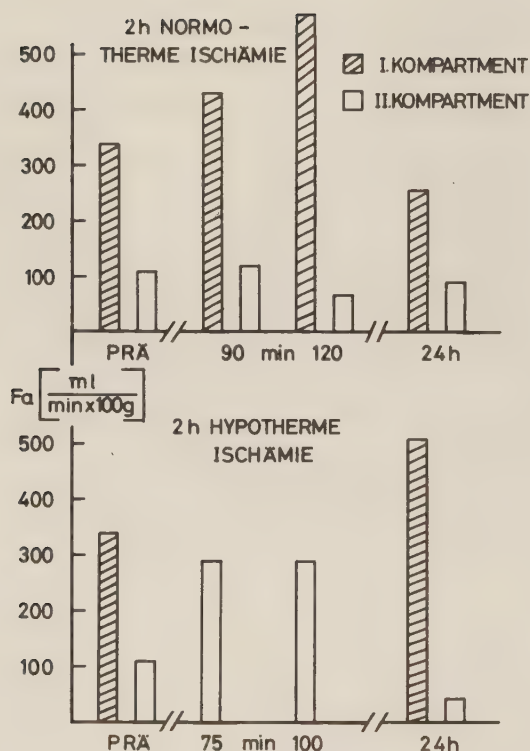
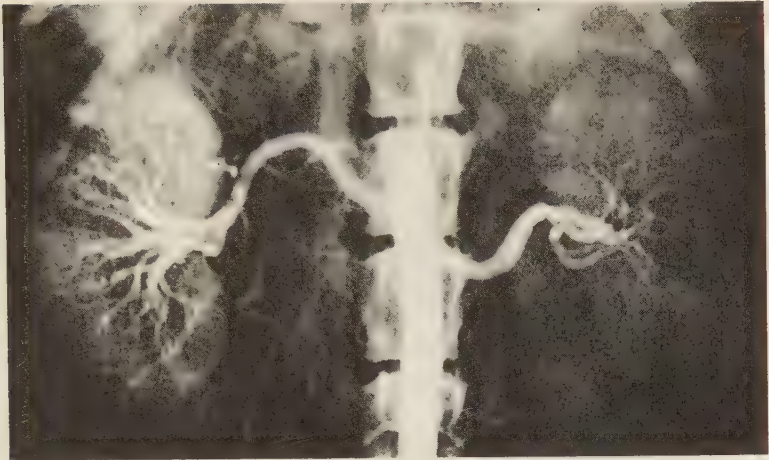


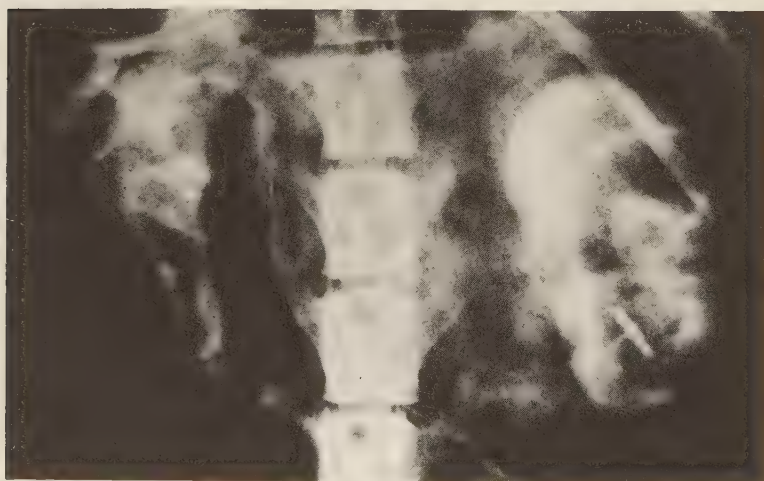
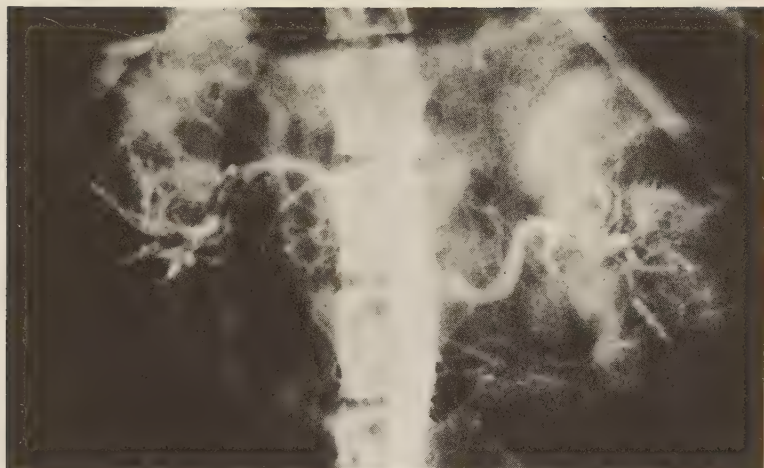
Abb. 8. Bestimmung der intrarenalen Durchblutungsverteilung und Gesamtdurchblutung (I. und II. Kompartiment) mittels ^{133}Xe -Auswaschtechnik bei mit normothermer und hypothermer Nierenischämie behandelten Hunden im postoperativen Verlauf am Beispiel von Hund P₁₀.



normotherm

hypotherm

Abb. 9. 2 Phasen (oben 2 sec, unten 9 sec p. i.) der Kontrastmittelserienangiographie der Nieren von Hund P₁₀ unmittelbar postoperativ.



normotherm

hypotherm

Abb. 10. Die entsprechenden Phasen (oben 2 sec, unten 9 sec p. i.) der Kontrastmittelserienangiographie der Nieren von Hund P₁₀ 24 Stunden nach der Operation.

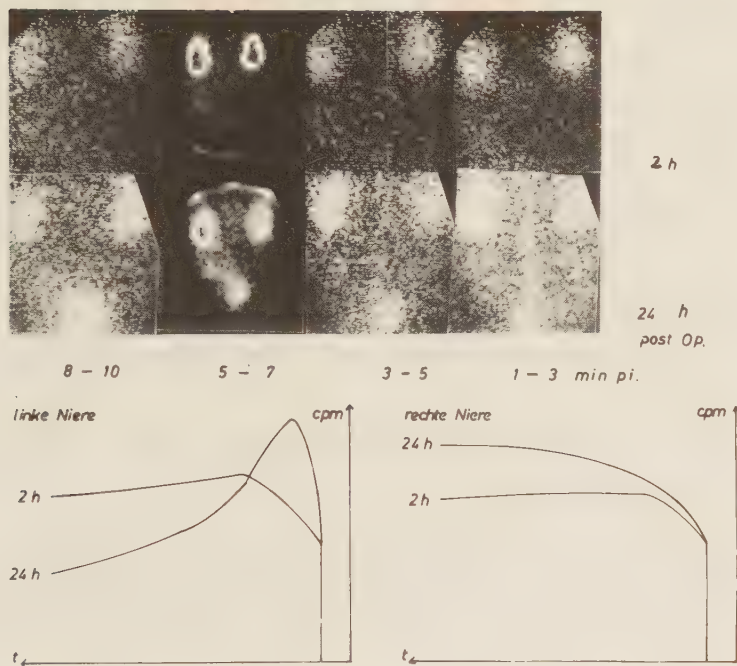


Abb. 11. Funktionsszintigraphischer Verlauf mit ^{131}J -Hippuran am Beispiel des Hundes P_{10} , dessen linke Niere zweistündig hypotherm und dessen rechte Niere zweistündig normotherm ischämisch geschädigt wurde.

Oben: Kamerasequenzszintigramme 2 und 24 Stunden nach der Operation (die linke hypotherme Niere kommt auf den Einzelbildern links oben, die rechte normotherme rechts oben und der Blasenbereich in der Mitte unten zur Darstellung)

Unten: Isotopennephrogramme der linken und rechten Niere.

reicherung über der Harnblasengegend registriert. In dem Bild, das die Zeit von der 12. bis 13 1/2. Min. nach Hippuraninjektion erfaßt, ist die Aktivitätsanreicherung in der rechten Niere am höchsten, während das ^{131}J -Hippuran aus der linken Niere schon weitgehend ausgeschieden ist (Abb. 11). Das Verhalten der linken hypotherm ischämischen Niere entspricht am 2. postoperativen Tag dem einer normalen, nicht funktionsgeschädigten Niere. Die normotherm abgeklemmte Niere erscheint zumindest zu diesem Zeitpunkt funktionell noch stark eingeschränkt.

IV. Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmung (PRA)

1. Präoperative PRA

An 10 Hunden wurde präoperativ vor Einleitung der Narkose peripheres venöses Blut entnommen, und darin die durchschnittliche Plasma-Renin-Aktivität (PRA) mit einem Wert von $6,75 \pm 2,4 \text{ ng/ml} \times \text{h}$ ermittelt.

Weiterreichende Untersuchungen der Reninfreisetzung wurden an 5 Versuchstieren durchgeführt.

2. PRA bei normotherm ischämischen Nieren

Bei 3 von ihnen wurde eine Niere mittels Ballonkatheter körperwarm für 2 Stunden von der Durchblutung ausgeschlossen. Die Abbildung 12 gibt am Beispiel von Hund P_{19} die Änderungen der im Nierenvenenblut bzw. Aortenblut gemessenen Plasma-Renin-Aktivitäten entsprechend dem zeitlichen Versuchsablauf wieder. Zusätzlich ist noch der jeweilige zentrale arterielle Blutdruck - über den Aortenkatheter blutig gemessen - angegeben. Die beiden anderen Hunde (P_{17} , P_{18}) zeigen einen grundsätzlich gleichen Kurvenverlauf.

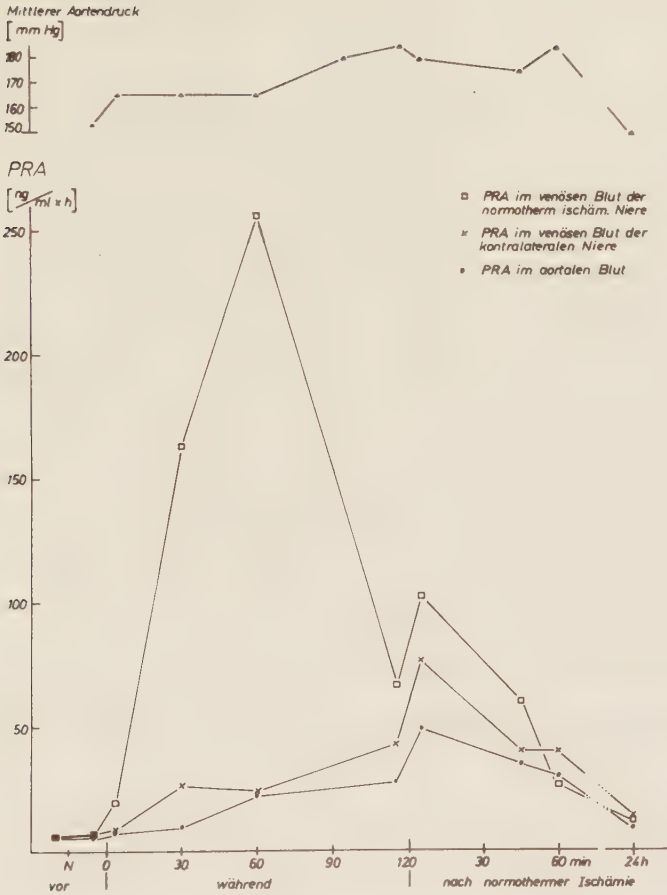


Abb. 12. Änderungen der im Nierenvenenblut bzw. Aortenblut gemessenen Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und des mittleren Aortendrucks vor, während und nach unilateraler normothermer Ischämie am Beispiel von Hund P₁₉. N ist der Zeitpunkt der Narkoseeinleitung.

Die Narkoseeinleitung läßt die Reninaktivität im venösen Blut leicht ansteigen.

Nach dem Abklemmen der rechten Niere findet sich im venösen Blut der kontralateralen Niere eine langsame, progrediente Aktivitätssteigerung. Der aus dem Aortenblut gewonnene Verlauf der PRA verhält sich während der Abklemmung der rechten Niere parallel zu dem der linken Niere. Im Blut der rechten Nierenvene läßt sich bei unterbrochener Durchblutung ein foudroyanter Anstieg der PRA während der ersten 60 Minuten nachweisen. In der 2. Stunde der Ischämiezeit scheint die Kurve ihren Scheitelpunkt zu besitzen, da eine Messung kurz vor Ablauf der ischämischen Periode eine gegenüber dem Wert aus der 60. Minute stark verminderte PRA anzeigt.

Die Aufhebung der Durchblutungssperre läßt die PRA an allen 3 Meßorten noch einmal sprunghaft ansteigen. Eine Stunde später zeigen alle drei Reninaktivitätskurven schon wieder fallende Tendenz.

Die Aktivitätsbestimmungen am 2. postoperativen Tag deuten eine Rückkehr zu präoperativ gemessenen Werten an.

Der Verlauf des zentralen arteriellen Blutdrucks korreliert eindeutig mit der im Körper vorhandenen Reninaktivität.

3. PRA bei hypotherm ischämischen Nieren

Es liegen uns PRA-Bestimmungen von weiteren 2 Hunden vor, deren eine Niere jeweils mit dem Verfahren der hypothermen in situ-Perfusion vorbehandelt wurde, während die kontralaterale Niere einmal für 2 Stunden normotherm abgeklemmt (Hund P₂₀), das andere Mal ganz exstirpiert wurde (Hund P₂₁).

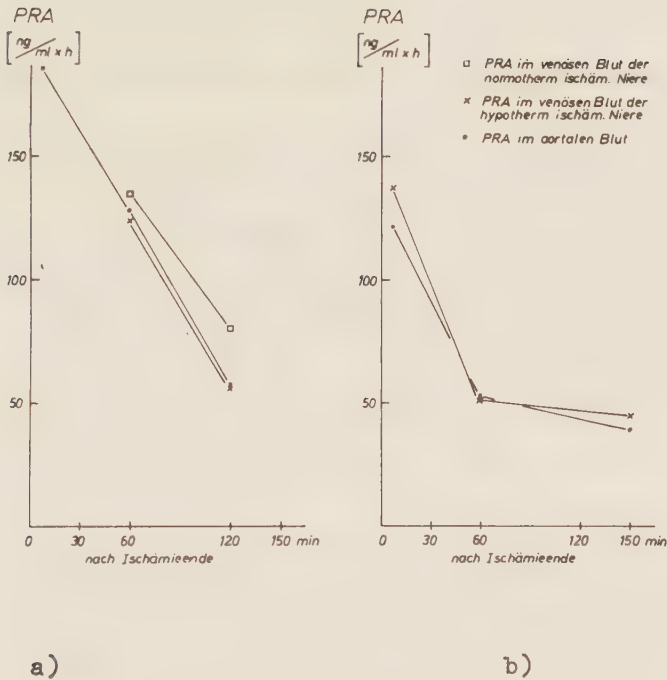


Abb. 13. Änderungen der im Nierenvenenblut bzw. Aortenblut gemessenen Plasma-Renin-Aktivität (PRA)

- a) nach normothermer und hypothermer Nierenischämie (Hund P₂₀)
b) nach hypothermer Nierenischämie bei vorheriger Exstirpation der kontralateralen Niere (Hund P₂₁).

Beim Hund P₂₀ findet sich unmittelbar nach Beendigung der Ischämie im aortalen Blut eine sehr hohe Reninaktivität (184,8 ng/ml x h). Eine Stunde später beträgt sie immer noch 128,3 ng/ml x h. Die gleichzeitig im venösen Blut beider Nieren vorgenommenen Reninaktivitätsbestimmungen ergeben ähnlich hohe Werte, wobei zu bemerken ist, daß der Wert der rechten normotherm ischämischen Niere nur wenig über dem der linken, hypotherm ischämischen liegt.

Am einseitig nephrektomierten Hund P₂₁ läßt sich unmittelbar nach Rezirkulation der verbliebenen Niere im aortalen Blut eine PRA messen, die - wohl aufgrund der fehlenden Reninausscheidung durch die rechte Niere - unter der von Hund P₂₀ liegt, die aber mit einem Wert von 121,5 ng/ml x h immer noch beachtlich hoch ist.

Bemerkenswert ist ferner der sehr steile Abfall der PRA innerhalb der nächsten 60 Minuten.

V. Histologische Befunde*

Zur histologischen Beurteilung wurden die Nieren von 7 Versuchstieren etwa 3 - 4 Stunden nach dem Eingriff entnommen und in Formalin fixiert. In 2 Fällen bestand beidseitige normotherme Ischämie, in 5 Fällen waren normotherme und hypotherme Ischämie an einem Tier kombiniert.

Die normotherm ischämischen Nieren zeigen unauffällige, nicht erweiterte Glomerula. Die glomerulären Kapillaren sind in der Regel mäßig gefüllt, aber nicht kollabiert. Bei allen Nieren findet sich im Hauptstückbereich der Tubuli eine mäßige Zell-

* Für die histologische Untersuchung der Nieren sind wir Herrn Priv.-Doz. K. Pielsticker sehr dankbar.

schwellung mit geringgradigen vakuolären Umwandlungen und ganz vereinzelt auch Kernpyknosen. Das Mittelstück ist regelmäßig geringgradig dilatiert. Interstitielle und perivasale Ödeme sind in den meisten Fällen zwar vorhanden, aber nie sehr ausgeprägt. Ausgedehnte Mikrothrombosierung findet sich in einer Niere, größere Thromben sind in zwei Fällen vorhanden.

Zusammenfassend kann etwa 4 Stunden nach der Ischämie mittels histologischer Untersuchung eine geringgradige, vermutlich hypoxisch bedingte Parenchymschädigung bei mäßig ausgeprägten ödematösen Veränderungen festgehalten werden.

Die hypotherm ischämischen Nieren bieten zu diesem Zeitpunkt ein dem obigen ähnliches histologisches Bild. Auch hier sind die Glomerula nicht auffällig verändert, und die glomerulären Kapillaren nur mäßig mit Blut gefüllt. Gleichfalls sind degenerative Veränderungen am Tubulusepithel feststellbar, deren Ausmaß zwar nicht schwerwiegend ist, die aber doch eindeutiger ausgeprägt sind als bei den normotherm ischämischen Nieren. Eine Schwellung der tubulären Zellen im Hauptstückbereich, eine Dilatation der Tubuli im Mittelstückbereich oder ein interstitielles Ödem lassen sich in keinem der untersuchten Präparate nachweisen. Es findet sich in keinem Fall ein Hinweis auf eine Thrombosierungsneigung. Somit ist abschließend auch für die hypotherm ischämischen Nieren eine gering- bis mittelgradige, vermutlich hypoxisch bedingte Parenchymschädigung festzuhalten. Eine tubuläre Obstruktion, ein interstitielles oder perivasales Ödem kann dagegen nicht nachgewiesen werden.

E. DISKUSSION

I. Aufgabenstellung

In unseren Untersuchungen waren wir bestrebt, das Durchblutungsverhalten von Hundenieren unter normo-therm ischämischen und unter hypotherm ischämischen Bedingungen zu ergründen.

II. Wertung der operativen Technik und der Untersuchungsmethoden

Normotherme Ischämie wurde in einem Teil der Fälle nach Laparotomie und Freipräparation der Nieren durch Abklemmung des Nierengefäßstiels mittels Satinsky-Klemme, in einem anderen Teil der Fälle durch Einführen eines die A. renalis verschließenden Ballonkatheters ohne weitere prophylaktische Maßnahmen erzeugt.

Als methodischer Ansatz zur Untersuchung des funktions-erhaltenden Effekts der Hypothermie, der in der Transplantationschirurgie schon seit einigen Jahren erfolgreich eingesetzt wird (7, 18, 22, 34, 43), diente die von Eisenberger und Mitarbeitern entwickelte intravasale in situ-Perfusion ohne direkte Punktion der Nierengefäße, kombiniert mit einfach durchführbarer Oberflächenkühlung (23 - 25). Diese Operationstechnik verbindet die Vorteile einer in situ-Operabilität ohne Durchtrennung der A. renalis mit der Möglichkeit zur intravasalen Durchspülung, Gerinnungsprophylaxe und Abkühlung der Nieren. Die Nachteile einer ausschließlichen Oberflächenkühlung, wie aufwendige und im Operationsfeld störende Kühlvorrichtungen und eine langsame und inhomogene Abkühlung mit der Gefahr von kältebedingten Rindennekrosen, werden durch diese Methode vermieden.

Als Untersuchungsmethoden wählten wir das $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschverfahren und die übliche Kontrastdarstellung des Nierengefäßsystems mittels eines jodhaltigen, wasserlöslichen Kontrastmittels¹. Es wurden vor der Operation und 2 - 24 Stunden postoperativ angiographische Serienaufnahmen durchgeführt. Zur gleichzeitigen Beurteilung beider Nieren und zur seitenvergleichenden Flowabschätzung wurde die aortale Übersichtsangiographie bevorzugt. Die Angiographie ist eine längst gebräuchliche klinische Untersuchungsmethode mit hohem Aussagewert bezüglich Veränderungen im renalen Gefäßsystem. Desweiteren lassen sich mit ihr Parenchymdurchblutung und Ausscheidungsfunktion beurteilen.

Die $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschmethode, die Thorburn und Mitarbeiter im Jahre 1963 erstmals beschrieben haben, wurde in den letzten Jahren von zahlreichen Autoren auf ihre Tauglichkeit zur Bestimmung der Nierengesamtdurchblutung und der intrarenalen Verteilung des Durchflußvolumens überprüft (10, 14, 35, 41, 56, 57, 65), und es wurde eine gute Korrelation ($r = 0,989$, $p < 0,001$) zu der mittels elektromagnetischem Flowmeter gemessenen Nierendurchblutung gefunden (41).

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen (Hunde) von A. Aperia et al. (2) hat die Injektion von Kontrastmittel in die A. renalis eine bestimmte, in ihrem Ausmaß variierende Verminderung der Nierendurchblutung zur Folge. Diese durch Vasokonstriktion bedingte Durchblutungsminde- rung war im allgemeinen nach 5 bis 10 Minuten wieder aufgehoben. Demzufolge ließen wir bei unseren Untersuchungen nach jeder Kontrastmittelangiographie mindestens 10 Minuten verstreichen, bevor wir die Durchblutung mittels $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschtechnik bestimmten.

¹Conray 60, Byk-Gulden, Lomberg Chem. Fabriken GmbH, Konstanz

Zur Bestätigung der bereits früher von Eisenberger und Mitarbeitern erhobenen nuklearmedizinischen Befunde (Abb. 1) wurde auch bei diesen Untersuchungen in Einzelfällen die Nierenfunktion 1, 2 und 24 Stunden nach dem Eingriff mittels Kamera-Funktions-Szintigraphie beurteilt. Dabei konnten durch die Sequenzszintigramme die Morphologie und durch die mittels "Regions of Interest-Technik" gewonnenen Nephrogrammkurven das funktionelle Verhalten der Nieren erfaßt werden.

Ogleich eine Untersuchung der pathophysiologischen Mechanismen bei einer ischämischen Nierenschädigung in der Planung der Versuchsreihe nicht von Anfang an vorgesehen war, wurden doch in einigen Fällen Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmungen durchgeführt, um eventuell eine Erklärung für das erstaunliche Durchblutungs- und Funktionsverhalten ischämischer Nieren zu finden. Die verwandte Radioimmunoassay-Methode zeichnet sich als immunologisches Verfahren durch hohe Spezifität und durch relativ gute Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse aus (13).

III. Diskussion der Ergebnisse

1. Durchblutung der normalen Hundeniere

Die Durchblutung der Niere ist sehr variabel. Nach H. W. Smith (62) ist es problematisch, überhaupt von einer Normaldurchblutung der Niere zu sprechen: Körperposition, Wach- oder Schlafzustand, Narkose, Schmerz, körperliche Anstrengung oder psychische Erregung können die Durchblutung ändern. Selbst unter weitgehend normalen Verhältnissen zeigt die Durchblutung der Niere im Einzelversuch und beim Vergleich verschiedener Versuchstiere untereinander eine große Streubreite (1).

Auch bei unseren Messungen variiert die Nierengesamtdurchblutung in einem Bereich zwischen 376 ml und 696 ml/min x 100 g, obgleich die Bedingungen für alle Versuchstiere konstant waren (Lagerung, Narkose).

Ein Vergleich der von uns präoperativ ermittelten Durchblutungswerte mit den Normalwerten anderer Autoren (57, 65, 69) erbringt, daß der von uns gefundene prozentuale Anteil der Rindendurchblutung 8 bis 13 % niedriger ist, während der des II. Kompartments etwas höher liegt. Dazu muß jedoch bemerkt werden, daß diese Autoren bei ihren Versuchen die Spitze eines extrem dünnen Katheters fest in die A. renalis implantiert und eine Adaptationszeit von wenigstens 7 Tagen abgewartet haben. Unsere Versuchsanordnung gestattete ein solches Vorgehen nicht. Vor jeder Injektion mußte der weit dickere, zur Perfusion und Angiographie benötigte Katheter von neuem in das Nierengefäß eingeführt werden, was sehr leicht eine Gefäßwandirritation und -konstriktion auszulösen vermag. Wie Rosen und Mitarbeiter (57) bei Messungen weniger als 7 Tage nach Mobilisierung der Niere und Implantation eines Nierenarterienkatheters zeigen konnten, streuen hierbei die Werte für die corticale Fraktion zwischen 42 und 89 % bei dem niedrigen Mittelwert von 65,8 %.

Außerdem wird die Bestimmung der prozentualen Flowanteile von den einzelnen Untersuchern unterschiedlich gehandhabt. Während Blaufox und Mitarbeiter die auf halblogarithmischem Papier ermittelten Neigungsgeraden der einzelnen Kompartments bis zum Zeitpunkt Null, d.h. Kurvenbeginn, extrapolieren, wählt die Arbeitsgruppe um Hollenberg den Wende-

punkt der Kurve als Bezugspunkt und erhält so etwas niedrigere Werte für das I. Kompartiment. Der wahre Bezugspunkt dürfte nach Blaufox (10) in Abhängigkeit von der Kurvenform irgendwo zwischen diesen beiden Eckwerten zu suchen sein. Aufgrund dieser Angabe wählten wir die Mitte zwischen diesen beiden Extremwerten als Zeitpunkt für die Bestimmung der prozentualen Flowverteilung.

Unter diesen Voraussetzungen betrachtet lassen sich unsere Ergebnisse gut unter die in der Literatur angegebenen einreihen.

Vergleichen wir zudem die von denselben Autoren (9, 35, 56) an menschlichen Nieren gemessenen Durchblutungswerte, die unter ähnlichen Bedingungen zustandekamen wie unsere Versuchsergebnisse, so stimmen diese gerade in Bezug auf die prozentuale intrarenale Blutverteilung völlig mit unseren Meßwerten überein. Daraus darf wohl auch geschlossen werden, daß die Durchblutungsverteilung in Humanieren sich von der in Hundenieren nicht wesentlich unterscheidet.

2. Ausmaß der Nierenschädigung und Durchblutungsverhalten nach zweistündiger normothermer Ischämie
Schon in früheren Untersuchungen konnten Eisenberger et al. nach einstündiger normothermer Ischämie eine zwar reversible, jedoch bis zum 8. postoperativen Tag anhaltende, hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion nachweisen (23).

Wie aus den Arbeiten von L. Grana (33), J. E. A. Wickhäm (72), D. T. Gettler (32), S. Birkeland (8) und C. R. Baxter (6) hervorgeht, ist bei Hundenieren nach zweistündiger normothermer Ischämie im allgemeinen ein kompletter Funktionsausfall zu erwarten. Eine Erholung der Nieren trat erst nach Wochen ein,

wobei meist Teilbezirke der Nieren irreversibel geschädigt blieben (72). In Fällen, in denen die kontralaterale Niere entfernt wurde, bewegte sich die Mortalitätsrate zwischen 89 und 100 % (6, 8).

Es darf also angenommen werden, daß durch zweistündige normotherme Ischämie in der Regel ein akutes Nierenversagen erzeugt wird. Allerdings ist es eine klinische Erfahrung, daß die Ischämietoleranz wesentlich vom präoperativen Zustand der Niere (chronische Pyelonephritis u.ä.) mitbestimmt wird.

Auch unsere Ergebnisse unterstreichen diese Annahme: Nieren, die für 2 Stunden von der Blutzirkulation ausgeschlossen waren, zeigten 24 Stunden danach eine Verminderung der Gesamtdurchblutung auf 78 %. Die Nierenrindendurchblutung (I. Kompartiment) war auf 61 % vermindert (Abb. 5 und 6). Verlaufskontrollen lassen in den ersten beiden Stunden nach Wiederdurchblutung der Nieren eine signifikante Steigerung der Gesamtdurchblutung auf annähernd 150 % des Ausgangswertes erkennen ($p < 0,005$). Dieses erstaunliche Phänomen ist in der uns bekannten Literatur über Schocknieren nirgends erwähnt. Jüngst wurde von Riley und Mitarbeitern (55 a) in einem ähnlichen Versuchsansatz mittels Mikrosphärentechnik eine postischämische Durchblutungssteigerung bei Hundenieren um 21 % über den präoperativen Wert gemessen. Es erklärt sich möglicherweise aus der Besonderheit unserer Versuchsanordnung: Die Niere wird nicht wie beim Kreislaufschock durch die Zentralisation des Blutvolumens allmählich ischämisch, sondern die Ischämie beginnt schlagartig und endet mit einer ebenso schlagartigen Normalisierung des Perfusionsdruckes. Es handelt sich hierbei möglicherweise um eine reaktive Hyperämie.

Angiographisch war nach 24 Stunden eine Kontrastmittelausscheidung nur in 14 % der Fälle feststellbar. 86 % der Nieren zeigte eine fleckige Parenchymkontrastierung mit unscharfer Mark-Rinden-Grenze. In gleichem Maße war eine Engstellung der peripheren Nierengefäße zu sehen. Demnach befanden sich einen Tag nach der Operation noch 6 von 7 Nieren im anurischen Schock und zeigten eine gestörte Parenchymdurchblutung.

Die szintigraphischen Befunde untermauern die Ergebnisse der Angiographie, wie am Beispiel der normotherm ischämischen Niere von Hund P₁₀ zu sehen ist (Abb. 8, 9, 10, 11).

Vergleichen wir die Nieren nach der Art ihrer Abklemmung, so erhalten wir für diejenige Gruppe von Nieren, die ohne Laparotomie und ohne Nierenfreipräparaten nur mittels Ballonkatheter abgeklemmt waren, leicht veränderte Durchblutungsergebnisse. Diese kommen durch die aus der Reihe fallenden Resultate von Hund P₁₈ zustande. Zum einen lag dessen präoperativer Ausgangswert für die Gesamtdurchblutung mit $696 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ extrem hoch, zum andern scheint diese Niere entsprechend der relativ geringen Einschränkung der Gesamtdurchblutung auf 85 % die Perfusionsunterbrechung recht gut toleriert zu haben. Die angiographische Beurteilung steht jedoch in krassem Widerspruch zu diesem Eindruck: Die Niere bietet 24 Stunden nach dem Eingriff das typische Bild einer Schockniere mit fleckiger Rindenkontrastierung und ohne sichtbare Ausscheidungsfunktion.

Betrachten wir in diesem Zusammenhang, daß die Gesamtdurchblutung auch der andern normotherm ischämischen Nieren nach 24 Stunden nur auf 78 %

des Ausgangswertes absank und daß zudem in den ersten beiden Stunden nach dem Eingriff die Gesamtdurchblutung um durchschnittlich die Hälfte gesteigert war, obwohl zu diesem Zeitpunkt nur 3 von 21 Nieren eine Ausscheidung erkennen ließen, so weist auch dies auf eine Diskrepanz zwischen Durchblutungsverhalten und Funktionsverhalten hin. Auch Riley et al. konnten trotz gesteigerter Durchblutung ein Absinken der Clearancewerte von PAH und Inulin auf 20 % des Ausgangswertes messen (55 a). Dieser scheinbare Widerspruch zwischen einer fehlenden oder stark eingeschränkten Urinproduktion und einem recht gut erhaltenen renalen Blutfluß wurde von Reubi (52, 53) auch schon bei Patienten mit akutem Nierenversagen nach unterschiedlichen Schockformen gesehen und beschrieben. Die hierbei mittels Indocyaningrün mehrere Tage nach Eintritt des Nierenversagens bestimmten Gesamtdurchblutungs- werte streuten zwischen einer Verminderung auf 91 % bis zu einer auf 14 % des mittleren Ausgangswertes.

Einige andere Untersucher fanden mittels Edelgas-Auswaschtechnik in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen eine unverhältnismäßig große Reduktion der Rindendurchblutung und nahmen an, daß dieser Befund ausreiche, die glomeruläre Filtration versiegen zu lassen (35, 49, 51).

Nach unseren tierexperimentellen und nach Reubi's klinischen Ergebnissen muß jedoch angezweifelt werden, daß bei anurischen Nieren mit einer Gesamtdurchblutung von mehr als der Hälfte des Ausgangswertes die Rindenischämie zur Erklärung des Funktionsausfalles ausreicht. Es gibt weiterhin zu denken, daß diese Reduktion der Nierenrindendurchblutung durchaus kein spezifisches Zeichen der

Schockniere darstellt, sondern auch bei anderen Erkrankungen zu finden ist (4, 9, 15, 35, 46).

Reubi fand bei zusätzlicher Bestimmung der Verteilungsräume von $^{51}\text{Cr-EDTA}$, entsprechend dem intravaskulären Volumen plus Interstitium und von ^{24}Na , entsprechend dem intravaskulären Volumen plus Interstitium plus Teilen des tubulären Systems, eine gegenüber $^{51}\text{Cr-EDTA}$ signifikante Verminderung des ^{24}Na -Verteilungsraumes in Schocknieren. Desweiteren konnte er während der polyurischen Phase erniedrigte Filtrationsfraktionen messen (52, 53). Diese Beobachtungen erhärten die Theorie einer Unterdrückung der glomerulären Filtration beim nicht toxisch bedingten Nierenversagen und widersprechen der einer tubulären Obstruktion.

Die unterdrückte glomeruläre Filtration einerseits und die relativ gut erhaltene Gesamtdurchblutung andererseits legen nahe, daß bei einer Schockniere nicht allein die Rindenischämie durch konstringierte Vasa afferentia für das Versagen der Nierenfunktion verantwortlich sein kann.

Als zusätzlichen, den effektiven Filtrationsdruck weiter verringernden Mechanismus postuliert Reubi eine Dilatation der Vasa efferentia.

Zu denken ist hierbei auch an die Ausbildung von arteriovenösen Shunts über dilatierte Kapillarnetze im cortico-medullären Bereich (68), wofür auch die intrarenale Durchblutungsverlagerung vom corticalen in den cortico-medullären Bereich spräche (Abb. 6).

3. Diskussion der PRA-Meßergebnisse

Eine Einordnung unserer PRA-Meßergebnisse ist ohne weitere detaillierte Untersuchungen des Renin-Angiotensin-Mechanismusses schwierig. Die intra- und

postischämisch enorm gesteigerte PRA im Falle der einseitigen normothermen Nierenischämie mit konsekutiver Schockentwicklung stimmt sowohl mit den klinischen Befunden einer Nierenarterienstenose (61) als auch mit denen bei akuter Niereninsuffizienz (59) überein.

Eine Deutung der Reninausschüttung bei Durchblutungsänderungen bietet sich in der Zweiwegehahn-Theorie (71) an. Demnach wird zur Konstriktion des jeweiligen Vas afferens nur lokal im Zytoplasma der Arteriolenwand Angiotensin II gebildet; dabei entfällt durch die Schließung des Hahnes zur efferenten Arteriole hin eine Wirkung des Angiotensin II auf das Kreislaufsystem.

Bei einer Minderdurchblutung infolge embolisch bedingter oder operativ induzierter Nierenischämie muß das Ziel der Autoregulation in einer Vergrößerung der glomerulären Filtration, gesteuert durch die Natriumkonzentration im distalen Tubulusbereich, bestehen. Der Theorie gemäß kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Renin in die efferente Arteriole mit konsekutiver Erhöhung des Blutdrucks.

Die bei normotherm ischämischen Nieren während der Abklemmung und unmittelbar danach im Nierenvenenblut gemessene, gesteigerte Reninaktivität würde diese Theorie bestätigen.

Diese strenge Trennung von intrarenaler afferenter Konstriktion und extrarenaler Blutdrucksteigerung scheint aber nicht vereinbar zu sein mit den PRA-Meßergebnissen im venösen Blut der kontralateralen unbehandelten und der kontralateralen hypotherm ischämischen Nieren.

Während der Ischämie der rechten Niere fand sich in der unbehandelten linken Niere eine Durchblutungs-

reduktion trotz ansteigender PRA. Ebenso ließ sich zu Zeiten, in denen die Durchblutung der hypotherm ischämischen Nieren stark eingeschränkt war, eine hohe PRA im venösen Blut dieser Nieren nachweisen. Entsprechend der Zweiwegehahn-Theorie dürfte man jedoch im Falle einer Vasokonstriktion nicht einen so eindeutigen Anstieg in der Renin-ausschüttung in den Körperkreislauf erwarten. Es ist zumindest anzunehmen, daß die Reninausschüttung zusätzlich zu diesem autoregulativen Mechanismus auch noch von anderen Stimuli gesteuert wird, wie auch von Werning et al. angenommen wird (71), und wie die Beeinflussung der unbehandelten linken Nieren durch die Abklemmung der rechten Nieren in unseren Versuchen zeigt (Abb. 4).

Eine endgültige Aussage muß weiteren eingehenderen Untersuchungen der intrarenalen Abläufe vorbehalten bleiben.

4. Der protektive Effekt der Hypothermie bei ischämischen Nieren

Wie anfangs ausgeführt wurde, wächst mit der Dauer der Ischämie die Gefahr des akuten Nierenversagens. Nach zweistündiger normothermer Ischämiezeit ist bei Hundenieren ein Versagen der Nierenfunktion für längere Zeit zu erwarten.

Schon in früheren tierexperimentellen Untersuchungen haben Eisenberger et al. den protektiven Wert der Hypothermie an der ischämischen Niere nachgewiesen und klinisch erprobt (23, 24). Dabei zeigte sich, daß nach zweistündiger hypothermer Ischämie unmittelbar postoperativ eine Funktionseinschränkung der Niere auf ca. 50 % zu beobachten war. Diese erwies sich jedoch nach 24 Stunden als voll reversibel.

Die jetzt durchgeführten Durchblutungsuntersuchungen bestätigen diese Ergebnisse. Die Gesamtdurchblutung sowie auch die Durchblutungsverteilung waren nach zweistündiger hypothermer Ischämie nach 24 Stunden vollständig auf präoperative Ausgangswerte zurückgekehrt. Auch angiographisch war das Gefäß- und Parenchymbild nach diesem Zeitraum entsprechend den präoperativen Befunden. Bei allen Nieren ließ sich eine Ausscheidung nachweisen. Lediglich bezüglich des Zeitpunktes der Normalisierung wich eine Niere vom Verhalten der übrigen ab. Die hypotherm ischämische Niere von Hund P₁₃ bot erst nach 48 Stunden normale Durchblutungswerte. Die Auswertung der angiographischen Aufnahmen wies eine zwischenzeitliche Teilthrombosierung als Ursache für die verzögerte Erholung der Niere aus.

Entsprechend der schon früher ermittelten Funktionseinschränkung unmittelbar postoperativ ließ sich auch für die Durchblutung eine erhebliche Einschränkung in diesem Zeitraum feststellen. Wie die angiographischen Bilder zeigten, beruhte die Durchblutungsminde- rung auf einer generellen Vaskonstriktion im Rindenbereich. Eine Stunde nach Ischämieende war bei 4 von 5 Nieren der corticale Durchfluß so weit verringert, daß bei der Diskussion der Auswaschkurve das I. Kompartiment vom II. nicht mehr zu trennen war. Nach Riggs et al. (55) muß für die eindeutige graphische Trennbarkeit zweier Exponentialfunktionen die Halbwertszeit der einen um rund das Dreifache größer sein als die der anderen. Das II. Kompartiment dieser Nieren ist demnach als Mischkompartiment anzusprechen. Die niedrige Halbwertszeit des II. Kompartiments und der entsprechend hohe Wert für den spezifischen

Flow besagen somit nicht, daß die Durchblutung des cortico-medullären Bereiches so enorm angewachsen ist, sondern daß die Durchblutung der Nierenrinde so weit zurückgegangen ist, daß sie die des cortico-medullären Bereiches nur noch um einen geringen Betrag, der in Relation zur Halbwertszeitverkürzung steht, überragt. Im postoperativen Verlauf ist eine konsekutive Besserung der Durchblutung der Rinde und der Nierengesamtdurchblutung feststellbar. Zwei Stunden nach dem Eingriff zeigte bereits ein Drittel der untersuchten Nieren eine normale Rindendurchblutung. Angiographisch bot sich zu diesem Zeitpunkt - völlig konträr zu den normotherm ischämischen Nieren - ein homogen kontrastiertes Parenchymbild bei allgemeiner Gefäßengstellung. Trotz eingeschränkter Durchblutung ließen bereits zwei Drittel der Nieren eine Ausscheidung erkennen.

Die Zunahme des arteriellen Gefäßwiderstandes in der Niere nach Kälteapplikation wurde von zahlreichen Autoren beschrieben und auch quantitativ bestimmt (11, 45, 47, 48). Es konnte eine eindeutige Relation zwischen Temperatursenkung und Widerstandserhöhung nachgewiesen werden (45). Diese Erhöhung ließ sich weder durch Denervierung der Niere noch durch einen konstanten arteriellen Perfusionsdruck verhindern (43, 45). Eine Reperfusion der Niere mit wieder auf Körpertemperatur erwärmten Nierenvenenblut, das während der hypothermen Phase entnommen worden war, erzeugte einen erneuten Widerstandsanstieg (45). Diese Befunde sprechen dafür, die Ursache der Kältevasokonstriktion in einem humoralen Mechanismus zu suchen. Eine druckreaktive Vaso-Konstriktion scheidet aufgrund der Ergebnisse bei konstantem Perfusionsdruck (45)

aus. Einem passiven Auspressen von vasoaktiven Substanzen widersprechen die Befunde bei einer hypothermen Perfusion mit normalen systemischem Blutdruck (45).

Die von uns durchgeführten Untersuchungen der PRA im Nierenvenenblut sprechen sehr dafür, daß der Renin-Angiotensin-Mechanismus auch bei der kälte bedingten Vasokonstriktion eine Rolle spielt (Abb. 13). Es wäre denkbar, daß eine temperaturabhängige Hemmung der tubulären Ionenpumpen zur Erhöhung des intratubulären Elektrolytgehaltes und damit zur Reninausschüttung am Vas afferens mit nachfolgender Konstriktion führt. Die weitere Unterkühlung könnte gleichsam zu einem "Einfrieren" der Stoffwechselprozesse und damit zu einer Erhaltung des Energiepotentials des Harnkonzentrierungsmechanismus im Nierenmark führen.

Bei den Untersuchungen von Meßmer (45) ergab sich weiterhin, daß die durch gekühltes Perfusat herbeigeführte Vasokonstriktion innerhalb weniger Minuten reversibel war und sich mehrfach hintereinander wiederholen ließ. Demgegenüber konnten wir bei unseren Durchblutungsmessungen erst nach 24 Stunden eine völlige Revision der Durchblutungseinschränkung nachweisen. Ihre Erklärung mag diese verzögerte Reversibilität in den unterschiedlichen Versuchsbedingungen finden. Als Hauptursache ist wohl die zweistündige Ischämie anzusehen, aber auch die damit verbundenen vermehrten Manipulationen am Organ und eine Auskühlung des Gesamtorganismus durch die Perfusion und über die mehr als 2 Stunden lang weit geöffnete Bauchhöhle sind möglicherweise als weitere schädigende Faktoren mitzubberücksichtigen. Das gegensätzliche Verhalten der normotherm ischämischen und der hypotherm ischämischen Nieren

im unmittelbar postoperativen Verlauf wie auch nach 24 Stunden ließ sich durch camerafunktions-szintigraphische Untersuchungen bestätigen (Abb. 11). Es steht im Einklang mit den früheren nuklearmedizinischen Funktionsuntersuchungen von Eisenberger et al. (23 - 25) und beweist den protektiven Effekt der Hypothermie.

IV. Die klinische Bedeutung des protektiven Effektes der Hypothermie auf Nieren und seine Anwendung bei chirurgischen Eingriffen am Nierenparenchym und Nierenhohlssystem

Der protektive Effekt der Hypothermie bei ischämischen Hundenieren ist, wie die bisher gemachten klinischen Erfahrungen beweisen (24), auch für die Humanmedizin gültig. Die induzierte Hypothermie in Form der Niere und Gefäßstiel schonenden in situ-Perfusion mit anschließender Oberflächenkühlung ermöglicht bei einfacher Technik eine Verlängerung der Ischämietoleranz einer Niere und damit die gefahrlosere Durchführung komplizierter, lang dauernder operativer Eingriffe am Nierenparenchym.

V. Problematik der postoperativen Durchblutungs-einschränkung

Dennoch steht zur Diskussion, ob die postoperative Vasokonstriktion mit konsekutiver Durchblutungsverminderung bei Nieren, deren Durchblutung durch eine Vorschädigung bereits eingeschränkt ist, nicht sekundäre Ischämieschäden setzt. In diesem Sinne ist wohl auch das Ergebnis der histologischen Untersuchung zu werten, wonach bei hypotherm ischämischen Nieren rund 3 bis 4 Stunden nach Ischämieende eine hypoxische Schädigung zwar gering, aber doch deutlicher als bei normotherm ischämischen ausgeprägt war. Es ist außerdem denkbar, daß diese

Vasokonstriktion mit anhaltender Durchblutungs-minderung ihrerseits in der wieder erwärmten, stoffwechselaktiven Niere ein akutes Nierenversagen - analog zu dem im Tierexperiment durch Noradrenalininjektion erzeugten Nierenversagen (38) - auslösen kann. Die Folgerung daraus muß die Anwendung von Vasodilatoren zur Überwindung der Vasokonstriktion sein, wie es in der Transplantationschirurgie bereits mit Erfolg praktiziert wird (7, 19, 20, 27, 44).

Aufgrund der möglichen kardiogenen Wirkung der Vasodilatoren wurde die Anwendung in unserem Versuchsmodell mit direkter Rückleitung des Perfusats in den Körperkreislauf zunächst nicht durchgeführt.

F. ZUSAMMENFASSUNG

1. Längere Eingriffe am Nierenparenchym erfordern meist die Abklemmung des Nierenstiels, um am blutleeren Organ operieren zu können.

Bei einer Gruppe von Bastardhunden wurden eine oder beide Nieren einer zweistündigen normothermen Ischämie unterworfen. Bei einer anderen Gruppe wurde entsprechend der Seldinger-Technik die A. renalis kanüliert, und eine Niere mit einer auf 4° C gekühlten Lösung (modifiziert nach Gelin) für 10 Minuten in situ perfundiert und anschließend bei Oberflächenkühlung einer zweistündigen Ischämie unterworfen. Während dieser Zeit betrug die Nierenrindentemperatur um 15° C. Die kontralaterale Niere wurde eine gleich lange Zeit bei Körpertemperatur von der Blutperfusion ausgeschlossen.

2. Die Kontrollgruppe mit zweistündiger normothermer Ischämie zeigte nach 24 Stunden eine Reduktion der Rindendurchblutung auf 61 % und eine Durchblutungssteigerung im cortico-medullären Bereich auf 132 %. Die Gesamtdurchblutung betrug noch 78 % des Ausgangswertes.

Angiographisch boten diese Nieren das typische Bild einer Schockniere. Auch durch vereinzelt durchgeführte camerafunktionsszintigraphische Untersuchungen wurde dieser Eindruck bestätigt. Es besteht somit eine deutliche Diskrepanz zwischen der relativ gering eingeschränkten Durchblutung und dem Funktionsversagen. Dies mag Ausdruck dafür sein, daß bei einer Schockniere nicht allein die Durchblutungsverminderung für das Versagen der Nierenfunktion verantwortlich ist.

3. Bei zweistündiger hypothermer Ischämie hatte sich die Durchblutung nach 24 Stunden wieder vollständig normalisiert. Auch angiographisch und camerafunktionsszintigraphisch ließ sich eine normale, homogene Durchblutung bei gut erhaltener Nierenfunktion nachweisen.

4. Diese Untersuchungen machen das unterschiedliche Verhalten der Niere nach normothermer und hypothermer Ischämie deutlich und unterstreichen den protektiven Effekt der mittels in situ-Perfusion induzierten Hypothermie.

5. Die in den ersten Stunden nach hypothermer Ischämie auftretende, kältebedingte Durchblutungs-einschränkung birgt die Gefahr einer sekundären hypoxischen Schädigung in sich. Die Folgerung daraus muß die Anwendung von Vasodilatoren zur Überwindung der Vasokonstriktion sein.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRECHT, K.-F.:
Hämodynamik der Niere bei extrakorporaler
Zirkulation in Normothermie und Hypothermie
um 10° C.
Teil II Bruns' Beitr. klin. Chir. 206:145 (1963)
2. APERIA, A., BROBERGER, O., EKENGREN, K.:
Renal Hemodynamics during Selective
Renal Angiography
Invest. Radiol. 3:389 (1968)
3. BANK, N., MUTZ, B. F., AYNEJDJIAN, H. S.:
The role of "leakage" of tubular fluid in
anuria due of mercury poisoning.
J. Clin. Invest. 46:695 (1967)
4. BARGER, A. C.:
Renal hemodynamic factors in congestive heart
failure.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139:276 (1966)
5. BARENBERG, R. L.:
Clearance and micropuncture study of renal
function in mercuric chloridetreated rats.
J. Lab. Clin. Med. 72:473 (1968)
6. BAXTER, Ch., CRENSHAW, Ch., LEHMAN, J.,
ZELITZ, W., SHIRES, T., NASCHKE, M.:
A Practical Method of Renal Hypothermia.
J. Trauma 3:349 (1963)
7. BELZER, F., REED, T., PRYOR, J., KOUNTZ, S.,
DUNPHY, E.:
Cause of Renal Injury in Kidneys Obtained from
Cadaver Donors.
Surg., Gynec. a. Obst. 130:467 (1970)

8. BIRKELAND, S., VOGT, A., KROG, J., SEMB, C.:
Renal circulatory occlusion and local cooling.
J. appl. Physiol. 14:227 (1959)
9. BLAUFox, M. D., FROMOWITZ, A., LEE, H. B.,
MENG, Ch.-H., ELKIN, M.:
Renal blood flow and renin activity in renal
venous blood in essential hypertension.
Circ. Res. 27:913 (1970)
10. BLAUFox, M. D., FROMOWITZ, A., GRUSKIN, A.,
MENG, Ch.-H., ELKIN, M.:
Validation of use of xenon 133 to measure
intrarenal distribution of blood flow.
Am. J. of Physiol. 219:440 (1970)
11. BORST, H. G.:
Experimentelle Untersuchungen bei kombinierter
Anwendung von extracorporaler Zirkulation und
tiefer Hypothermie.
Habil.-Schrift, München (1961)
12. BRADLEY, S. E., PARKER, B.:
The hemodynamic effects of angiotensin in normal
man.
J. Clin. Invest. 20:715 (1941)
13. BRUNNER, H. R., LARAGH, J. H., BAER, L.,
NEWTON, M. A.:
Essential Hypertension: Renin and Aldosterone,
Heart Attack and Stroke.
New Engl. J. Med. 286:441 (1972)
14. CARRIERE, S., THORBURN, G. D., O'MORCHOE, Ch.,
BARGER, A.:
Intrarenal Distribution of Blood Flow in Dogs
during Hemorrhagic Hypotension.
Circ. Res. 19:167 (1966)

15. CARRIERE, S., FRIBORG, J.:
Intrarenal blood flow and PAH extraction
during angiotension infusion.
Am. J. Physiol. 217:1708 (1969)
16. COCKETT, A. T. K.:
The kidney and regional hypothermia.
Surg. 50:905 (1961)
17. DALGAARD, O. Z., PEDERSEN, K. J.:
Renal tubular degeneration: Electron
microscopy in ischaemic anuria.
Lancet 2:484 (1959)
18. DOTTORI, O., EKESTRÖM, S., HANSSON, L.:
Local Cooling of the Kidney Using Perfusion
Technique.
Acta Chir. Scand. 124:80 (1962)
19. DREIKORN, K., BEDEUHN, D.:
Medikamentöse Behandlung vasokonstringierter
Schocknieren, angiographische Untersuchungen.
Urol. internat. 28:206 (1973)
20. ECKENHOFF, J. E., COOPERMAN, L. H.:
The clinical application of phenoxybenzamine
in shock and vasoconstrictive states.
Surg., Gynec. a. Obst. 121:483 (1965)
21. EDEL, H. H., GURLAND, H. J., RENNER, E.:
Die Schockniere; Pathogenese, Klinik und
Therapie.
Der Internist 3:531 (1962)
22. EDEL, H. H., PICHLMAIER, H.:
Die Funktion der transplantierten Niere nach
längerer Kreislaufunterbrechung.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschung
33. Tagung, S. 116 (1967)

23. EISENBERGER, F., CHAUSSY, Ch., KLEIN, U.,
PFEIFER, K. J., PIELSTICKER, K., ROTHE, R.,
HAMMER, C., HEINZE, H. G.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur in situ-
Perfusion und Kühlung der Niere.
Urologe A 12:268 (1973)
24. EISENBERGER, F., SCHMIEDT, E., PFEIFER, K. J.,
CHAUSSY, Ch., ROTHE, R., KLEIN, U., REIDL, P.:
In situ-Perfusion und Kühlung der Niere bei
Ausgußsteinen.
Münch. med. Wschr. 115:404 (1973)
25. EISENBERGER, F., CHAUSSY, Ch., KLEIN, U.,
PFEIFER, K. J., ROTHE, R., SCHELLONG, H.:
In situ-Perfusion und Unterkühlung der Niere.
Verh. dtsh. Ges. Urol. 24. Tg. Sept. 1972
26. EISNER, G. M., SLOTKOFF, L. M., LILIENFIELD, L.:
Distribution volumes in the dog kidney during
anuria produced by uranium nitrate.
Am. J. Physiol. 214:929 (1968)
27. ELKIN, M., MENG, Ch.-H., MENDEZ, L.:
Renal vascularity in the dog-alpha-adrenergic
blockade and acute hemorrhage.
Am. J. Roentg. 119:748 (1973)
28. FLANIGAN, W. J., OKEN, D. E.:
Renal micropuncture study of the development
of anuria in the rat with mercury-induced acute
renal failure.
J. Clin. Invest. 44:449 (1969)
29. FLAUMENBAUM, W.:
Pathophysiology of Acute Renal Failure.
Arch. Intern. Med. 131:911 (1973)

30. FLAUMENBAUM, W.:
Micropuncture study of renal tubule factors
in low dose mercury poisoning.
Nephron 8:221 (1971)
31. GELIN, L., CLAES, G., GUSTAFSSON, A.,
STORM, B.:
Total Bloodlessness for Extracorporeal Organ
Repair.
Rev. Surg. 28:305 (1971)
32. GETTLER, D., T., FLOYD, M. C., SCHLOERB, P. R.:
The effect of kidney hyperthermia on renal
tolerance to total ischemia.
Surg., Gynec. a. Obst. 112:559 (1961)
33. GRANA, L., DONNELLAN, W. L., SWENSON, O.:
Low flow hypothermic renal perfusion.
Surg., Gynec. a. Obst. 133:401 (1971)
34. HARVEY, R. B.:
Effect of temperature on function of isolated
dog kidney.
Am. J. Physiol. 197:181 (1959)
35. HOLLENBERG, N. K., EPSTEIN, M., ROSEN, S. M.,
BASCH, R. J., OKEN, D. E., MERRIL, J. P.:
Acute oliguric renal failure in man: Evidence
for preferential renal cortical ischemia.
Medicine 47:455 (1968)
36. JAHNECKE, J., BOHLE, A., BRUN, G.:
Über vergleichende Untersuchungen an Nieren-
punktionszylindern bei normaler Nierenfunktion
und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 41:371 (1963)

37. KERR, W. K., KYLE, V. N., KERESTECI, A. G.,
SMYTHE, C. A.:
Renal hypothermia.
J. Urol. (Baltimore) 84:236 (1960)
38. KNAPP, R., HOLLENBERG, N. K., ABRAMS, H.:
Prolonged Unilateral Acute Renal Failure Induced
by Intra-arterial Norepinephrine Infusion in
the Dog.
Invest. Radiol. 7:164 (1972)
39. KOROBKIN, M.:
Reversal of Oliguria and Renal Cortical Ischemia
of Hemorrhagic Shock in the Dog with Tris
Amin Methane (THAM): Arteriographic Studies.
Invest. Radiol. 7:455 (1972)
40. KRAMER, K., DEETJEN, P.:
Beziehungen des O_2 -Verbrauchs der Niere zu
Durchblutung und Glomerulumfiltrat bei Änderung
des arteriellen Druckes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271:782 (1960)
41. LADEFOGED, J., PEDERSEN, F., DEUTHEIL, U.,
DEETJEN, P., SELKURT, E. E.:
Renal Blood Flow Measured with Xenon-133
Wash-out Technique and with an Electromagnetic
Flowmeter.
Pflügers Arch. 284:195 (65)
42. LEBER, H. W., SCHÜTTERLE, G.:
Zur Pathophysiologie der Schockniere.
Med. Welt 22:1169 (1971)
43. LEVY, M. N.:
Oxygen consumption and blood flow in the
hypothermic, perfused kidney.
Am. J. Physiol. 197:1111 (1959)

44. LOKKEGAARD, H.:
The effect of papaverine, lidocaine and
heparine on the vascular resistance in
hypothermic kidney perfusion.
Acta med. scand. 189:21 (1971)
45. MESSMER, K., SCHMIDT-MENDE, M.:
Die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße.
Zschr. ges. exp. Med. 139:468 (1965)
46. MIYAZAKI, M., MC NAY, J.:
Redistribution of renal cortical blood flow
during ureteral occlusion and renal venous
constriction.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138:454 (1971)
47. MORALES, P., CARBERY, W., MORELLA, A.,
MORALES, G.:
Alternations in renal function during hypo-
thermia in man.
Ann. Surg. 145:488 (1957)
48. MOYER, J. H.:
The effect of hypothermia on renal function
and renal damage from ischaemia.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 80:285 (1957)
49. MUNCK, O.:
Renal circulation in acute renal failure.
Oxford, Blackwell 1958
50. OLIVER, J., MACDOWELL, M., TRACY, A.:
The pathogenesis of acute renal failure
associated with traumatic and toxic injury,
renal ischemia, nephrotoxic damage and the
ischemic episode.
J. Clin. Invest. 30:1305 (1951)

51. FEDERSEN, F., BAUNOE, B. O., BERTHEISEN, H. C.,
CHRISTIANSEN, P., KEMP, E., LADEFOGED, J.,
WINKLER, K.:
Renal blood flow and mean circulation time
for red cells and plasma in acute renal failure.
Excerpta Med., Amsterdam 77:1 (1965)
52. REUBI, F.:
The pathogenesis of anuria following shock.
Kidney International 5:106 (1974)
53. REUBI, F., VORBURGER, C., TUCKMAN, J.:
Renal Distribution Volumes of Indocyanine
Green, ^{51}Cr -EDTA and ^{24}Na in Man during Acute
Renal Failure after Shock.
J. Clin. Invest. 52:223 (1973)
54. REUBI, F.:
Renal hyperemia induced in man by a new
derivative.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73:102 (1950)
55. RIGGS, D. S.:
The Mathematical Approach to Physiological
Problems; A Critical Primer.
The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1963
- 55a. RILEY, A. L., ALEXANDER, E. A., MIGDAL, S.,
LEVINSKY, N. G.:
The effect of ischemia on renal blood flow
in the dog.
Kidney International 7:27 (1975)
56. ROSEN, S., HOLLENBERG, N. K., DEALY, J. B.,
MERRILL, J. P.:
Measurement of the distribution of blood flow
in the human kidney using the intra-arterial
injection of xenon-133. Relationship to function
in the normal and transplanted kidney.
Clin. Sci. 34:287 (1968)

57. ROSEN, S., TRUNIGER, B. P., KRIEK, H. R.,
MURRAY, J. E., MERRILL, J. P.:
Intrarenal Distribution of Blood Flow in the
Transplanted Dog Kidney: Effect of Denervation
and Rejection.
J. Clin. Invest. 46:1239 (1967)
58. SANDRITTER, W., THOMAS, C.:
Makropathologie, 2. Auflage Schattauer Verlag,
Stutt.-N.Y. 1971
59. SCHRÖDER, E., HERMS, W., WETZELS, E.,
DUME, T., GRABENSEE, B.:
Plasma-Renin bei akuter und chronischer Nieren-
insuffizienz und Hämodialyse.
Dtsch. med. Wschr. 94:2262 (1969)
60. SEMB, C., KROG, J., JOHANSEN, K.:
Renal metabolism and blood flow during local
hypothermia, studied by means of renal per-
fusion in situ.
Acta chir. scan. Suppl. 253:196 (1960)
61. SIEGENTHALER, W., ENDRES, P., WEIDMANN, P.,
SCHÖNBECK, M., MÖHRING, J., GYSLING, E.,
BAUMANN, K.:
Zur Diagnostik der renovaskulären Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 93:820 (1968)
62. SMITH, H. W.:
Principles of renal physiology.
New York, Oxf. Univ. Press 1957
63. STEINHAUSEN, M., EISENBACH, G. M., HELMSTÄDTER, V.:
Concentration of lissamine green in proximal
tubules of antidiuretic- and mercury-poisoned
rats.
Pflügers Arch. 311:1 (1969)

64. STUEBER, P., KOVACS, S., KOLETISKY, S.,
PERSKY, L.:
Regional hypothermia in acute renal ischaemia.
J. Urol. (Baltimore) 5:793 (1958)
65. THORBURN, G. D., KOPALD, H. H., HERD, A. J.,
HOLLENBERG, M., O'MORCHOE, C. C., BARGER, A. C.:
Intrarenal Distribution of Nutrient Blood Flow
Determined with Krypton in the Unanesthetized
Dog.
Circ. Res. 13:290 (1963)
66. THORN, W., JACOBS, G., LAPP, H., WICHERT, P.:
Metabolische und histologische Veränderungen in
Nieren nach 1 oder 2 Stunden Ischämie und
Wiederdurchblutungszeiten bis zu 20 Tagen.
Pflügers Arch. 276:1 (1962)
67. THURAU, K., SCHNERMANN, J.:
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-
Zellen als regulierender Faktor für das
Glomerulumfiltrat.
Klin. Wschr. 43:410 (1965)
68. TRUETA, J., BARCLAY, A. E., DANIEL, P. M.,
FRANKLIN, K. J., PRITCHARD, M. M. L.:
Studies of the Renal Circulation.
Charles C. Thomas, Springfield 1947
69. TRUNIGER, B., ROSEN, S., OKEN, D.:
Renale Hämodynamik und hämorrhagische Hypotension.
Klin. Wschr. 44:857 (1966)
70. WALKER, J. G., SILVA, H., LAWSON, T. R.,
RYDEL, J. A., SHALDON, S.:
Renal blood flow in acute renal failure measured
by renal arterial infusion of indocyanine green.
Pro. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 112:932 (1963)

71. WERNING, C., SCHWEIKERT, U. H., STIEL, D.,
VETTER, W., WEIDMANN, P., SIEGENTHALER, W.:
Der diagnostische Wert der Reninbestimmung.
Med. Welt 22:1512 (1971)
72. WICKHAM, J.:
Regional renal hypothermia.
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 48:99 (1971)
73. WICKHAM, J.:
A simple method for regional renal hypothermia.
J. Urol. 99:246 (1968)
74. ZOLLINGER, H. U.:
Pathogenese und funktionelle Folgen der intra-
renalen Drucksteigerung.
Schweiz. Med. Wschr. 86:382 (1956)

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. E. Schmiedt danke ich für die Überlassung des Themas.

Für zahlreiche kritische Anregungen und Hilfen möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F. Eisenberger danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, diejenigen Damen und Herren fremder Institute zu erwähnen, die mich bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen unterstützt haben:

Den Herrn Professoren Dr. Dr. h.c. W. Brendel (Institut für Chirurgische Forschung) und Dr. J. Lissner (Klinik und Poliklinik für Radiologie) danke ich für die Gewährung eines Arbeitsplatzes und für großzügige materielle Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den Herren Dr. med. K.-J. Pfeifer, wiss. Assistent der Radiologischen Klinik, und Dr. med. C. Chaussy, wiss. Assistent am Institut für Chirurgische Forschung, für ihre hilfreiche Betreuung.

Fräulein S. Wintermeier und Fräulein G. Brons danke ich für ihre Mithilfe.

LEBENSIAUF

Karl Richard Wirth, Sohn des Metzgermeisters Karl Wirth und seiner Ehefrau Margarete, geb. Gerngroß, am 15. Mai 1947 in Allersberg geboren.

Ab 1953 Besuch der Volksschule in Allersberg, 1958 Übertritt an das Willibald-Gymnasium in Eichstätt, im Juli 1967 Abitur an dieser Schule.

Von September 1967 bis März 1969 Wehrdienst in Neunburg vorm Wald; anschließend ein Semester Tiermedizin.

Im Herbst 1969 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München; Sommersemester 1970 Naturwissenschaftliche Vorprüfung; Wintersemester 1971/1972 Ärztliche Vorprüfung; Sommersemester 1975 Staatsexamen.

